

Année 1972

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Philippe DERENNE

né le 24 mai 1942 à Alençon (Orne)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONCEPTIONS ACTUELLES
ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES
DE L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE

(à propos de 18 états de mal asthmatiques
avec hypoventilation alvéolaire).

Président : M. BOUVIER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1972

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Philippe DERENNE

né le 24 mai 1942 à Alençon (Orne)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONCEPTIONS ACTUELLES
ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES
DE L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE

(à propos de 18 états de mal asthmatiques
avec hypoventilation alvéolaire).

Président : M. BOUVIER, Professeur

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Par M. le Docteur

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE LA UNIVERSITÉ DE PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

CONCEPTIONS ACTUELLES
ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES
DE L'ÉTAT DE MIEUX-ÊTRE



Paris, le 10 Mars 1900

A Monsieur le Professeur BOUVIER qui me fait le grand honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur G.BROUET, mon Maître, en reconnaissance de l'enseignement qu'il m'a prodigué.

A Monsieur le Professeur Agrégé R.PARIENTE qui a inspiré le sujet de cette thèse et m'a guidé de ses conseils.

A mes maîtres dans les Hôpitaux de Paris

EXTERNAT

M. le Professeur J.LOYGUE
M. le Docteur L.ROUQUES
M. le Professeur P.CASTAIGNE
M. le Professeur M. DEROT
M. le Docteur J.M. PERON in memoriam

INTERNAT

M. le Professeur Agrégé C.SORS
M. le Professeur H.DESGREZ
M. le Professeur G.BROUET
M. le Professeur J.HAMBURGER
M. le Professeur A.MATHIVAT
M. le Professeur D.BARGETON

I

INTRODUCTION

DEFINITION DE L'ASTHME

DEFINITION DE L'ETAT DE MAL

INTRODUCTION

Situation dramatique et paroxystique au cours de l'asthme, l'état de mal impose un traitement d'urgence bien adapté et efficace.

L'évolution des techniques d'exploration et de réanimation ont permis d'en réduire la mortalité.

Cette thèse se propose d'en étudier la symptomatologie clinique et biologique ainsi que les problèmes thérapeutiques qu'il pose.

L'état de mal asthmatique se distingue en effet des autres états d'insuffisance respiratoire, aiguë, par sa survenue fréquente chez un sujet qui n'était apparemment pas en danger et par le fait que la fonction ventilatoire ne subit pas d'aggravation par rapport à l'état pré-critique lorsque le malade guérit. Cela ne rend que plus regrettable l'évolution fatale qui est encore le fait d'un nombre encore non négligeable de malades.

Il se distingue aussi des autres états d'insuffisance respiratoire aiguë par les difficultés extrêmes et l'échec fréquent de la réanimation instrumentale.

DEFINITION DE L'ASTHME

Il est en premier lieu nécessaire de définir l'asthme. Nous reprendrons les critères du président de l'American Thoracic Society J.S. Chapman tels qu'ils sont reproduits par Hirsh (27).

L'Asthme est un état paroxystique dont les crises évolutives se manifestent à intervalles variables. La crise se caractérise par une contraction des muscles bronchiques avec rétrécissement de la lumière des bronches.

- Il s'agit d'un réflexe à point de départ local (le stimulus est transmis aux muscles bronchiques par l'intermédiaire du système nerveux autonome).

-L'organisme possède une susceptibilité particulière à réagir à des allergènes divers (et c'est en ce sens que nous considérons que l'asthme est une entité clinique, indépendante notamment de tout phénomène infectieux).

-Le bronchospasme une fois incité par un allergène spécifique peut être déclenché par des stimuli variés (odeurs, poussières, facteurs émotionnels...).

Un auteur de Boston, Rackemann a proposé en 1918 de différencier deux types d'asthme: ceux dont la maladie dépend de leur sensibilité aux protéines étrangères au corps (asthme extrinsèque) et ceux qui réagissent aux protéines provenant de l'intérieur du corps - généralement en relation avec des microbes - (asthme intrinsèque) L'asthme extrinsèque est à recrudescence plutôt estivale et survient surtout chez l'adulte jeune et l'enfant (de 5 à 45 ans).

L'asthme intrinsèque est à recrudescence automno-hivernale et survient plutôt après 45 ans, mais aussi chez le jeune enfant: Halpern (7), Williams (7).

Mais cette différenciation ne doit pas faire oublier que la maladie est unique et qu'il n'y a pas de corrélation entre le pronostic de la maladie et le caractère extrinsèque ou intrinsèque (7). Pour Cade (105) elle reflète surtout le manque d'aptitude à déterminer les facteurs causaux de nombreux allergiques. Chez les sujets allergiques l'introduction des antigènes induit la formation d'anticorps (réagines) qui sont probablement des immunoglobulines de type IgE (9).

Johansson (59) a étudié les taux d'IgE chez plusieurs sortes de patients. Le taux normal de cette immunoglobuline est de l'ordre de 250 ng/ml. Au cours des affections virales, bactériennes et autoimmunes il reste normal. Par contre chez les individus atopiques ce taux moyen est 10 à 12 fois plus élevé, pouvant même atteindre 30,000 ng/ml. D'autre part, chez les malades présentant un asthme intrinsèque le taux d'IgE est normal, alors qu'il est de l'ordre de 1600 ng/ml dans l'asthme extrinsèque. Enfin chez les individus souffrant de rhume des foins le taux d'IgE augmente au moment de la saison des pollens.

Johansson constate une corrélation entre la sévérité des attaques asthmatiques et le taux des IgE. Mais ces résultats et ces corrélations doivent être confirmées par des études ultérieures, car il n'existe dans la littérature consacrée aux états de mal aucun dosage de ces immunoglobulines.

Les relations entre l'asthme et les phénomènes allergiques ont fait l'objet de nombreux travaux qui sont détaillés par plusieurs auteurs (7,9,70). En fait il sem-

ble actuellement que, quelque soit l'intérêt et l'importance de ces recherches, les diverses classifications proposées (la dernière en date, celle de Pepys (7) essayant de préciser de façon plus stricte les relations asthme-allergie) ne sont pas à l'heure actuelle d'un apport fondamental dans la reconnaissance de l'asthme d'une part, et d'autre part en ce qui nous concerne, dans la mise au point d'une thérapeutique efficace - de l'état de mal tout au moins.

DEFINITION DE L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE

L'accent a été mis ces dernières années sur la mortalité au cours des crises d'asthme. En fonction de cette éventualité évolutive, il nous apparaît utile d'essayer de remettre en cause le terme même d'état de mal asthmatique.

En effet, cette situation critique au cours de l'asthme est définie de façon extrêmement variable selon les auteurs. La diversité des tableaux cliniques et biologiques rencontrés amène ainsi à différencier plusieurs catégories d'état de mal. Se référant probablement à la définition exclusivement clinique du Medical Research Council de 1956, Rees et Millar (33) distinguent divers degrés d'états de mal en fonction de la ventilation apparente (reconnue à la possibilité ou non de parler).

Plusieurs auteurs parlent d'état de mal lorsque la thérapeutique habituelle (généralement corticoïdes+adrénergiques) a échoué. Plus généralement l'état de mal est défini comme une crise prolongée, rebelle et menaçante (2, 27, 39, 67, 88, 91). Cette définition exclusivement clinique nous semble insuffisante.

Un critère nous a paru beaucoup plus significatif et il est relevé de façon constante, bien que pas toujours mis au premier plan dans les diverses publications. En effet, lorsque l'on reprend les diverses séries d'états de mal asthmatique (6, 12, 22, 25, 26, 29, 31, 33, 34, 37, 43, 46, 54, 73, 74, 80, 83) on s'aperçoit qu'existent en fait deux groupes: d'une part les malades dont la PaCO_2 est normale ou basse (où la mortalité est à peu près nulle) et d'autre part ceux dont la PaCO_2 est nettement augmentée, chez lesquels la mortalité est fréquente et varie de 10 à 30% selon les séries (Tableau n°1).

La constatation pronostique de cette hypercapnie n'a d'ailleurs pas échappé aux divers auteurs, qui tous y voient un signe de gravité extrême voire de mortalité. Les constatations ont amené plusieurs auteurs à différencier les états de mal avec et sans hypercapnie (27, 34, 37, 38, 39, 40).

Il apparaît plus clair, en raison du risque vital même qu'ils comportent d'isoler les états avec hypoventi-

lation alvéolaire et de leur réserver la dénomination d'état de mal.

Nous ferons donc nôtre la définition qu'en donnent Bates et Christie (8): "La séquence des événements dans l'état de mal asthmatique comprend baisse de PaCO_2 asthénie et acidose lactique, défaillance ventilatoire et hypercapnie progressive entraînant l'accumulation d'ions H^+ et des arrêts cardiaques subits".

De ce fait nous avons éliminé tous les malades dont la PaCO_2 est restée inférieure à 50 mmHg.

COMPARAISON DE LA MORTALITE DES ASTHMES AIGUS AVEC HYPO OU NORMOCAPNIE ET HYPERCAPNIE

Les statistiques ont été choisies en raison du grand nombre de cas présentés et surtout parce qu'il est possible d'y comparer ces deux groupes de malades.

Dans tous les cas le diagnostic clinique était celui d'état de mal.

	"EMA" avec hypo-ventilation		"EMA" sans hypo-ventilation	
	N. de cas	Décès	N. de cas	Décès
CASTAING (25)	29	7	28	0
REES (33)	8	3	17	0
LISSAC (37)	29	6	25	0
—	—	—	—	—
TOTAL	66	16 (24%)	70	0

MATERIEL ET METHODES
RESULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

A. CHOIX DES MALADES

Nous avons retenu 17 malades totalisant 18 poussées d'état de mal asthmatique hypercapnique parmi les malades hospitalisés de 1966 à 1971 dans le service de réanimation de l'hôpital Laënnec (Professeur G.BROUET).

Treize malades ont été éliminés en raison de critères de sélection que nous avons voulus rigoureux, tant en ce qui concerne le diagnostic clinique de l'asthme que les critères biologiques de l'hypoventilation alvéolaire

Chez 16 d'entre eux la PaCO_2 était supérieure à 50 mmHg. Dans deux cas nous n'avons pas de mesure de gaz du sang mais les malades (décédées) présentaient des constatations autopsiques typiques de l'état de mal.

Ces 17 malades comprennent 9 hommes et 8 femmes. Il n'y a donc dans notre série aucune prédominance d'un sexe sur l'autre. L'âge moyen est de 46 ans. Toutefois l'éventail des âges est très grand, allant de 19 à 68 ans. L'âge moyen des femmes et des hommes était exactement identique (46ans). Toutefois la dispersion des âges est plus grande pour les hommes (âges extrêmes 19 et 68 ans) que pour les femmes (âges extrêmes: 22 et 58 ans). Nous n'avons constaté qu'une seule récurrence chez ces malades en dehors de l'épisode mortel de Mme R.J. Par contre deux malades avaient présenté auparavant des épisodes aigus dont on ne sait pas s'ils s'accompagnaient d'une hypoventilation alvéolaire (ce qui est d'ailleurs improbable).

Il y a eu 4 décès, ce qui donne un pourcentage de 22% par rapport au nombre d'états de mal et de 23,5% par rapport au nombre de malades. Les quatre malades qui décédées étaient toutes des femmes, ce qui donne une mortalité beaucoup plus forte pour ce sexe (50%) que pour les hommes (0%). Et cela d'autant plus que l'une des malades guéries (R.J.) a présenté une récurrence mortelle en maison de convalescence, un mois après l'épisode initial. On n'a d'ailleurs aucun renseignement clinique sur les circonstances de survenue de cet épisode tragique.

L'âge moyen des malades décédées est de 49,5 ans,

quelque peu plus grand que l'âge moyen de l'ensemble des malades. Si toutefois on fait rentrer R.J. dans cette statistique, cet âge moyen tombe à 46 ans, ce qui est exactement l'âge moyen des femmes de cette série. L'âge n'est donc pas, dans notre statistique, un facteur aggravant le pronostic.

L'ancienneté de la maladie est, elle aussi, très variable allant de 1 à 50 ans (moyenne égale à 21 ans). La dispersion des résultats est, là encore, très grande.

- Les 4 malades décédées présentaient une ancienneté en moyenne nettement plus grande (34 ans) que l'ensemble.

- D'autre part, si l'on sépare ceux dont l'histoire est inférieure à 20 ans (9) et ceux dont elle est supérieure à 20 ans (8), on trouve une mortalité de 11% dans le premier cas et de 37 5% dans le second (50% en comptant R.J.).

Ainsi, sans qu'on puisse en tirer une valeur statistiquement significative étant donné le nombre de cas, la durée de la maladie semble être un facteur pronostique plus fâcheux dans cette série.

B. LES CRITERES DE L'ASTHME

Nous référant aux définitions données plus haut nous avons éliminé les malades dont la nature asthmatique n'était pas certaine. En particulier les manifestations asthmatiformes de malades présentant par ailleurs une bronchite chronique ont été exclues.

8 malades (47%) présentaient des antécédents familiaux d'asthme chez des ascendants ou descendants ou dans la fratrie.

9 malades (53%) avaient eu des manifestations à type d'équivalent asthmatique: eczéma (5) urticaire (3) rhinite allergique (6).

Au total 14 sur les 17 patients présentaient soit des antécédents familiaux, soit des manifestations équivalentes. Seuls trois n'en avaient pas: l'une est décédée et présentait des caractéristiques typiques de l'état de mal asthmatique à l'autopsie; l'autre était un homme de 32 ans dont la maladie, cliniquement typique, avait débuté à l'âge de 9 ans. Quant au 3ème, son asthme apparut à l'âge adulte était également typique et évoluait depuis 27 ans.

La gravité de l'asthme était différente chez nos malades. et plusieurs types évolutifs peuvent être différenciés:

- certains présentaient un asthme à dyspnée continue depuis un temps variable; fonds sur lequel se greffent des paroxysmes (6). Deux de ces malades sont décédées (33%)
- d'autres ne présentaient que des crises paroxystiques entre lesquelles ils étaient à peu près bien. On note toutefois dans ce groupe l'existence d'une recrudescence des crises ayant précédé l'état de mal (7). Il y a eu deux décès dans ce groupe (28%)
L'un de ces malades, sans avoir eu de dyspnée permanente présentait une dyspnée d'effort.
- Un troisième groupe concerne des malades dont l'asthme était plus ou moins bien toléré et qui depuis plusieurs semaines étaient en état de crises subintrantes (3). Il n'y a pas eu de mort dans ce groupe.
- Enfin pour une malade on ne dispose pas de renseignement sur le rythme de la maladie.

Au total il semble que la mortalité ait été plus forte chez les malades en dyspnée continue que chez les autres (En comptant Mme R.J. c'est 3/6 décès qu'il faudrait considérer).

Le traitement suivi avant l'état de mal, était également variable: 13 malades étaient soignées de façon régulière:

- 11 malades recevaient des corticoïdes soit seuls (6) soit en association
- 6 malades usaient de nébuliseurs de médicaments adrénergiques, ce traitement étant toujours associé à d'autres: corticoïdes en général (5)
- 4 malades usaient de théophylliniques là encore associés à d'autres traitements. Ce chiffre apparaît faible et est probablement dû à l'absence de notation sur les observations.
- 1 malade était en cours de désensibilisation (sans autre traitement). Il était d'ailleurs en crise subintrante depuis l'arrêt d'un traitement corticoïde.
- 2 malades ne recevaient pas de traitement.
- On n'a pas de renseignement sur 3 autres.

Nous avons connaissance des épreuves fonctionnelles respiratoires avant 7 épisodes d'état de mal. Ces épreu-

ves ont été réalisées quelques jours ou quelques semaines ou mois avant l'épisode aigu.

Dans un cas il y avait un syndrome obstructif extrêmement important avec VEMS réduit à 500 ml ainsi qu'un syndrome restrictif (CV = 55% de la valeur théorique). Fait particulier: sous aérosol d'alendrine le rapport de Tiffeneau s'abaissait de 0,36 à 0,28. Cette malade est d'ailleurs décédée.

Les 6 autres épreuves fonctionnelles montraient en dehors de la crise: l'absence de syndrome restrictif, l'existence d'une obstruction (VEMS/CV variant de 0,31 à 0,66: en moyenne 0,47) réversible sous alendrine (VEMS/CV variant de 0,45 à 0,90: en moyenne 0,65). Cette réversibilité n'était d'ailleurs totale que dans deux cas (parmi lesquels se trouve une patiente qui est décédée).

Ainsi s'il existait dans tous les cas un syndrome obstructif à l'état basal, ce dernier ne revêtait - sauf dans 1 cas - pas de caractère dramatique. Il est particulièrement symptomatique que la malade qui avait le coefficient de Tiffeneau le plus élevé soit décédée de son état de mal...

Les deux malades décédées de cette série étaient celles qui avaient la meilleure et la pire des épreuves fonctionnelles. On peut donc en déduire que si une amputation volumétrique statique et dynamique est de mauvaise augure, par contre l'existence d'une fonction quasi-normale ne met nullement à l'abri de l'état de mal et de ses complications.

C. CAUSES DE L'E.M.A.

La cause de l'état de mal n'a pu être précisée que dans un nombre limité de cas:

- chez 5 malades il s'agit du sevrage trop rapide en corticoïdes

- dans 3 cas l'administration de dépresseurs respiratoires semble avoir joué un rôle déterminant dans la décompensation aiguë

- un stress affectif est retrouvé dans deux cas (toujours l'impact psychique voire psychiatrique nous a paru important dans au moins 2 autres cas, une malade (K.R) en particulier alternant les épisodes de décompensation psychotique et les crises d'asthme)

- enfin un brusque changement climatique a sans doute joué un rôle dans un cas.

Toutes ces causes ou circonstances favorisantes ont été retrouvées au total dans 9 états de mal.

EPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES AVANT ETAT DE MAL

NOM	VEMS (+rapp. au théor.)	C.V.	V.R.	VEMS/CV	idem après aleudrine
D...A.	1300 (65%)	3720 (130%)	2260	0,34	0,46
V...G.	500	1650 (55%)		0,36	0,28
K...R.	1960	2975 (n ¹)		0,66	0,82
M...G. (1)	1560	3240 (n ¹)		0,48	0,90
(2)	1635	3010		0,54	0,70
L...P.	1670	3350 (69%)		0,50	0,56
V...ML	1015	3270		0,31	0,45

nom	Age	Sexe	Résultat	Ant. fam.	Anc. de la mal.	Essai désens.	Equiv. asthm.	Gravité de l'asthme	Traitement avant enr
R... A.	57	F	DCD	+	50		1	Dyspnée continue + parox.	C
D... R.	37	H	+	-	17	+	1-3	5/4 crises par semaine	C
D... A.	47	F	DCD	+	38			1/2 crises/an aggrav. récente	C
... G.	43	F.	DCD		38			Dyspnée continue	S + C
... F.	29	H	+	-	1	+	1-2-3	Crises subintr. après arrêt des C	D
... P.	19	H	+	+	17	+	2	1 crise/mois	O
... R.	62	H	+	+	35		1	DE+crises	S+C+ T
... F.	68	H	+	-	9		1-3	Dyspnée perm. + crises	C
... J.	32	F	+ *	+	30			Dyspnée perm. depuis 5 ans	S + C
... G.	59	H	+	+	28		0	Dyspnée perm. crises subint.	C
... R.	51	F	DCD	+	11			quelques crises	O (C)
... G.	43	H	+		9	+	2-3	crises saison. plusieurs "EMA"	
... F.	58	F	+		16		3		
... M.	22	F	+	+	10	+	0	Aggr. progr. en crise depuis 3 semaines	S + T
... M.L.	57	F	+		2		3	Plusieurs "EMA"	
... G.	32	H	+	-	23	-	0	Après 15 ans d'arrêt, réapp. depuis 1 an	S + C + T
... P.	64	H	+	-	27	-	0	Dyspnée continue+parox.	S + C + T

Malades employés

10 1 mois + tard (récidive)

eczéma

asthmatique

Rhinite allergique

C : corticoïdes

D: désensibilisation

S : sympathomimétiques

T : théophylliniques

Il est difficile d'affirmer l'infection sur les manifestations cliniques. Toutefois si chez 4 malades elle était patente, un certain nombre d'arguments tendent à faire penser qu'elle était en fait beaucoup plus fréquente.

Si la courbe thermique ne montre dans aucun cas d'élévation supérieure à 38° la numération formule sanguine montre chez 8 malades des chiffres supérieurs à 10.000 leucocytes/mm³, dans 3 cas dépassant même 19.000/mm³ et atteignant 30.000 dans un cas. Il s'agissait d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Dans un seul cas il a été retrouvé une éosinophilie sanguine significativement élevée - d'ailleurs très transitoire.

D. TABLEAU CLINIQUE DE L'E.M.A.

- L'asthénie était constante.

- La cyanose était présente dans 15 cas. Dans 9 de ces cas la saturation oxyhémoglobinée était inférieure à 85%. Dans 6 autres elle était supérieure. En fait il s'agissait de malades dont les gaz du sang ont été prélevés alors que l'oxygénothérapie était déjà entreprise. La cyanose avait été notée à l'arrivée; il est donc illusoire dans ces cas de rechercher une corrélation avec le coefficient de saturation.

- Des sueurs ont été notées dans 5 observations. Sans doute s'agit-il là d'une sous-estimation due à un défaut de transcription sur les observations.

- Le syndrome ventilatoire:

. Le rythme respiratoire est toujours supérieur à 20/minute. Sauf dans trois cas il a été compris entre 28 et 48/min. (en moyenne 32/min.). Dans un cas la malade est arrivée en arrêt cardiaque et respiratoire irrécupérable.

. L'auscultation pulmonaire montre que même accéléré le rythme est inversé et garde les caractéristiques de l'asthme.

L'auscultation (dans 12 cas) ne retrouve qu'une fois le wheezing. Des râles sibilants sont notés 8 fois. Mais surtout dans 6 cas on note une diminution considérable du murmure vésiculaire avec abolition de la toux.

L'association polypnée + silence ventilatoire nous a semblé tout particulièrement caractéristique de la symptomatologie de l'état de mal asthmatique.

. La radiographie thoracique montrait de façon constante (11 cas) une distension pulmonaire avec horizonta-

lisation des côtes et hyperclarté parenchymateuse.

Dans 2 cas on a noté une image parenchymateuse (1 opacité non systématisée et 1 rétraction lobaire).

Dans 2 cas, un emphysème sous-cutané a été noté. Il n'a jamais pris des proportions inquiétantes.

Deux malades ont présenté un arrêt respiratoire, l'une d'emblée, l'autre en cours d'évolution. En dépit de la ventilation assistée, elles sont mortes toutes les deux.

- Le syndrome cardiovasculaire:

La tachycardie était constante, régulière. Tous les malades avaient un pouls supérieur à 100/min. atteignant parfois 150 (valeur moyenne 120/min.) contrastant avec la température qui était subnormale.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les chiffres de la PaO_2 ou de la SaO_2 et le pouls. Pour des valeurs identiques de saturation des chiffres fort différents de pouls sont notés. Réciproquement, un pouls à 120/min par exemple est retrouvé pour des PaO_2 variant de 24 à 77 mmHg.

La tension artérielle était normale dans tous les cas sauf deux (hypertension systolodiastolique régressive).

Des signes cliniques de surcharge des cavités droites ont été retrouvés dans 6 cas.

Une hépatomégalie est notée 5 fois
 Un reflux hépatojugulaire est noté 3 fois
 Un signe de Harzer est noté 1 fois
 Un bruit de galop xyphoïdien est noté 3 fois
 Un souffle d'insuffisance tricuspïdienne est noté 1 fois.

Il n'a jamais été constaté d'oedème des membres inférieurs.

L'examen radiographique n'a jamais montré d'augmentation de volume du coeur.

L'électrocardiogramme était perturbé dans 9 cas.

Les altérations rencontrées le plus fréquemment étaient:

- Onde P Pulmonaire et hypertrophie auriculaire droite (7 fois)

- Hypertrophie ventriculaire droite (2 fois)

- Troubles de la repolarisation (T négatif en V1 V2 V3) (2 fois)
- Troubles du rythme (Tachy puis Bradycardie) (1 fois)
- Trouble mineur de la conduction (B.I.D.) (1 fois)

Signalons que toutes ces altérations, dans les cas où l'issue a été favorable, ont été transitoires. Au cours de l'évolution on a noté la survenue de 3 arrêts cardiaques.

Dans deux cas il est survenu brutalement, irréversible.

Dans un cas il a été précédé d'un arrêt respiratoire et, en dépit de la réanimation, la malade est morte quelques heures plus tard.

- Le syndrome neuropsychique

- Il était présent dans 8 cas
- Soit agitation avec ou sans trouble psychiques (5)
- Soit coma (3)

E. LE SYNDROME BIOLOGIQUE DE L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE

. Les gaz du sang

- L'hypoxie était constante. Sur les gaz du sang prélevés sous air les chiffres de la PaO_2 varient de 24 à 65 mmHg (valeur moyenne 38 mmHg) ce qui est particulièrement bas par rapport aux séries des autres auteurs.

- La PaCO_2 était toujours supérieure à 50 mmHg. Les valeurs varient de 50 à 95 (moyenne = 64 mmHg)

Dans un cas ce chiffre a été mesuré après perfusion de THAM ce qui explique l'existence d'une alcalose métabolique (mais la baisse de la PaO_2 était sévère: 31 mmHg)

- Le pH était inférieur à 7,30 dans 10 cas compris entre 7,31 et 7,38 dans 5 cas et supérieur à 7,40 dans 1 cas (c'était après perfusion de THAM)

Nous avons confronté les valeurs retrouvées du pH avec celles de la PaCO_2 sur le diagramme de Van Ypersele de Strihou et Frans (71)

Dans 7 cas les malades se situaient dans la zone(2) parfois à la limite de la zone (1) ou de la zone(3).

Il n'y a eu aucun malade qui se soit franchement

trouvé dans la zone (1) ce qui semble exclure une participation d'acidose métabolique importante. Nous n'avons par ailleurs pas de mesure, chez aucun malade, ni du taux de l'acide lactique, ni de celui de l'acide pyruvique.

Dans 4 cas, les malades se situaient dans la zone (3) correspondant manifestement à un début de compensation de l'acidose.

Il est plus surprenant de constater que dans 4 cas on ait affaire à la zone (4), qui est théoriquement celle de l'insuffisance respiratoire chronique.

Cette constatation, pose des problèmes car elle n'est pas signalée par d'autres auteurs. Bien que nous ne soyons pas en mesure de donner une explication définitive, on peut néanmoins penser qu'il s'agissait de malades chez lesquels l'hypercapnie s'était installée progressivement.

Enfin chez un malade on était dans la zone (5), mais c'était après perfusion de THAM.

D'autre part rappelons que deux malades n'ont pas eu de mesure des gaz du sang.

Autres constantes biologiques:

- Le taux des ions plasmatiques (Cl,Na,K), le chiffre des protides, le taux de l'urée et de la glycémie étaient normaux dans tous les cas
- L'hématocrite était égale ou supérieure à 50% dans 7 cas sur 12 (moyenne 50,2) témoin d'une déshydratation.

La durée globale de l'état de mal a été variable, de 1 heure à 11 jours (dans ces 2 cas extrêmes, les malades étant d'ailleurs décédées). La durée moyenne a été de 4 jours et dans les cas favorables a en général été comprise entre 2 et 6 jours, ce qui est comparable aux valeurs trouvées par d'autres auteurs.

F. TRAITEMENT

Il a comporté dans tous les cas:

- . Des soins de nursing particulièrement attentifs
- . Une réhydratation correcte
- . Une kinésithérapie respiratoire
- . Oxygénothérapie dès que la saturation oxyhémoglobinée était inférieure à 0,90

Deux thérapeutiques ont été systématiques.

- Les antibiotiques à doses suffisantes: généralement un

NOM	cause de- clanchante apparente	G.B.	pression AP	PaO2	SaO2	pCO2	pH	Hématocrite	CO2 tot.p. (vol%)	numéro des casos de Var Ypersele	durée EMA
R...A.	surinfection			24	36	77	7,28	54	84	4	11j
D...R.	surinfection sevrage corti- coides		35	32	50	78.5	7,24	50	78.5	3	1j
D...A.	sevrage corti- coides			-	-	-	-	-	-	-	qq h
V...G.				-	-	-	-	-	-	-	1h
P...F.	sevrage corti- coides+Pb psychique	19000		48	86	50.5	7,38	49	67.5	4	6j
L...P.	stress psy.	12900		65.5	91	50	7,33		91	2	6
M...R.	sevrage corti- coides= changt.clim.			Résultats 31	60	50	après THAN 7,45	50	79	5	4j
K...F.		10400		106	96	51.5	7,37	54	68	4	6j
R...J.		20000		39	62	51	7,30	53	58	2	2j
D...G.		14800		70	93	62	7,32	43	74	4	4j
K...R.	sevr.cort.+ dépresseurs respiratoires			24.5	27	35	7,13	55		2/3	6h
M...G. (1)				58.5	81	72	7,17	53	62	1/2	5j
(2) *				67	90	52	7,27	48		1/2	3j
H...F.				56.5	87	53	7,30		65	2	4j
R...M.	30mg diaze- pam	15900		77	95	69.5	7,27		74	3/4	
V...M.L.	sédol+surin- fection			52.5	82	74	7,23			3	
W...G.	surinfection	30000		58	85	90	7,20	45		3	3j
La...P.		11900		65	87	50	7,32	49		2	10j

* : gaz du sang la veille:PaO2 75;SaO2 95;PaCO2 38.5;pH 7,40;Ht 48%

** : avec augmentation fugacé des éosinophiles (18% le 1er jour,1% le 2nd)

Radio	tr.cons.	E.C.G.	stetop.	auscultation pulmonaire	R.H.J.	Harzer	hépatomég.	Emph. SScut.	T.A.	pouls	sueurs	R.P./min	cyanose	CLINIQUE
														NOM
	somn. coma	HAD T.R.* T.r.		MV-	+		+			120		36	+	HR...A.
D	O	O		MV- S+	-		-		14-10	120		30	+	MD...R.
										ARRET RESPIRATOIRE ET CARDIAQUE				MD...A.
D AP+	+		+	S+	+	+	+			130		36	+	MV...G.
		HAD		S+					14-10	110	+	28	-	PF...F.
D		HAD	-	S+	-	-	-		13-8	100			-	ML...P.
rétr. LSD+ atél.	O	O	-	S+	-	-	+		11-7	120		32	+	MV...R.
D	O	BID	*†	MV-	-	-	+		14-8	110	-	28	+	PF...F.
D		HAD HVD							11-8			30	+	PF...J.
D	+	HAD	-	S+ W+	-	-	-		15-10	100		22	-	MD...G.
												30	+	PK...R.
D	+	AGIT.	-	MV- S+	-	-	-		15-10	120	+	36	+	MV...G. (1)
			-	MV- S+	-	-	-			120		24	+	(2)
			+		-	-	-		22-15	144	+	40	+	ML...F.
opac. champ G.	Tr. Psy.	O	-		-	-	-	+	13-7	120		48	+	MR...M.
coma	HVD T.r.										+		+	W...M.L.
D	+		HAD	MV-	-	-	-	+	12-8	150	+	45	+	MV...G.
D AP+	O	HAD	freinage bronch.		+	+	+		18-12	150		20	+	La...P.

Symboles employés

T.R.* : troubles du rythme

T.r. : troubles de la repolarisation

MV- : diminution du murmure vésiculaire

S+ : sibilants

W+ : wheezing

AP+ : dilatation des artères pulm.

D ; distention

***: souffle d'I.Triscusp.

ou deux antibiotiques à large spectre: ampicilline, tétracycline, chloramphénicol. Dans les cas où une infection apparaissait nette et préoccupante on a employé la gentamycine associée à la céphalotine.

Nous n'avons éliminé la pénicilline que dans les cas où une allergie était connue. Il n'y a pas eu de complication à un tel emploi.

- Les dérivés glucocorticoïdes

Le traitement comprenait systématiquement au moins un glucocorticoïde, injecté par voie intraveineuse.

. L'hémisuccinate d'hydrocortisone a été employé 15 fois à des doses variant de 250 à 2000mg. Dans 4 cas la dexaméthazone a été associée à des doses variant de 8 à 32 mg)

. La dexaméthazone a été utilisée 6 fois (4 fois en association, deux fois seule). Dans ce dernier cas les doses prescrites ont été fortes: dans un cas on a injecté 8 mg toutes les 1 ou 2 minutes, dans l'autre les doses ont varié de 36 à 92 mg par 24 heures. l'ACTH a été associée dans un cas à l'hémisuccinate.

. Enfin un corticoïde per os (généralement le cortancyl à des doses de 20 à 60 mg par jour) était adjoint soit d'emblée soit seulement au bout de quelques jours pour prendre le relais des produits administrés par voie parentérale.

- L'Aminophylline n'a été prescrite que dans un nombre limité de cas (7). Les doses employées ont varié entre 0,5 et 1,5 g/24h. Dans un cas on est monté jusqu'à 4g sans résultat très net ni favorable ni défavorable.

- La saignée a été pratiquée 3 fois.

Dans un cas ont été données la xylocaïne intraveineuse (20 ml à 2%) et la papavérine (20 mg)

- Les adrénérgiques ont été prescrits dans deux circonstances bien différentes:

. Au cours de deux arrêts cardiaques il a été administré par voie parentérale de l'isuprel (2 fois) et de l'Aramine (1 fois); dans les deux cas d'ailleurs sans résultat très probant.

. Un aérosol d'alendrine a été employé une fois

. Un betastimulant (Terbutaline) a été administré par voie intraveineuse dans deux cas.

Les résultats de ces traitements ont été variables.

Le traitement hormonal est indiscutable. Il nous

est apparu dans 2 cas au moins qu'il existait une dose seuil au-dessous de laquelle l'effet recherché ne se produisait pas: l'amélioration souhaitée est apparue pour une dose de 600 mg d'HSHC et pas au dessous.

Cette constatation nous a amené à ne donner ultérieurement que des doses relativement importantes de glucocorticoïdes. La dexaméthazone I.V. nous a semblé avoir les mêmes résultats que l'HSHC.

Les autres traitements utilisés ne nous ont pas semblé avoir d'efficacité particulière.

Seule la terbutaline I.V. nous a semblé, dans deux cas, améliorer une situation qui paraissait peu influencée par la corticothérapie. Elle n'a pas empêché dans un cas la ventilation assistée de devoir être instituée.

L'aérosol d'alendrine semble également avoir été relativement efficace sur un malade qui résistait aux corticoïdes.

- Les alcalinisants

Le THAM seul a été utilisé (12 fois). Les doses employées ont varié de 100 à 2500 ml de solution 0,3 molaire. Mais en général la dose prescrite a été de 5 à 700 ml. Son efficacité a été variable.

Dans 5 cas son efficacité a été nette, en particulier sur le bronchospasme (pour des doses de 5 à 700 ml). Seuls deux de ces malades n'étaient pas intubés et ventilés. Dans les 3 autres cas il a aidé à améliorer la ventilation sous machine. Chez une de ces malades, la PaCO_2 a baissé de 11 mmHg cependant que le pH augmentait de 0,09.

Dans 7 autres cas, son action a été moins nette. Dans l'un de ces cas, elle a été parfaitement nulle. Dans le cas où 2500 ml ont été perfusés, il n'a en rien empêché une issue fatale. Dans un cas, une perfusion de 100 ml de THAM a été suivie d'un arrêt respiratoire (malade décédée malgré la ventilation).

Au total le traitement médical seul a suffi dans 9 cas.

Dans 8 cas il a été nécessaire de ventiler les malades.

- Tous ont été intubés. Aucun n'a été trachéotomisé.
- L'indication de la ventilation assistée a été
 - . dans 6 cas une PaCO_2 égale ou supérieure à 70 mmHg malgré le traitement (valeurs extrêmes 69,5 et 95)
 - . dans 2 cas un arrêt respiratoire ou un état pré-agonique

L'appareil utilisé a été dans tous les cas celui d'Engström.

Le débit administré a varié de 12 à 21 l/min (5 cas) pour des pressions d'insufflation qui n'ont pas dépassé 50 cmH₂O (dans un cas, inférieure à 35 cmH₂O)

Le gaz ventilé était composé en parties à peu près égales d'air et d'oxygène (FIO₂ # 0,5-0,6)

Dans un cas la malade a été ventilée en oxygène pur. En dépit de pressions moyennes d'insufflation atteignant 65 mmHg, le bronchospasme était tel qu'elle ne prenait que 31/min. L'évolution fatale a d'ailleurs été particulièrement rapide.

L'adaptation à la machine a généralement nécessité un dépresseur. Le diazepam nous a paru le plus efficace mais d'autres ont été employés (Taractan, Péthidine, Morphine). Aucun malade n'a été anesthésié ni curarisé.

La durée de la ventilation assistée a varié de 1 heure à 4 jours dans 7 cas avec une dispersion très grande entre ces deux valeurs.

Au total 4 des malades qui ont été ventilés sont décédés.

Dans le 1er cas (R.A.) la malade a été vue à un stade avancé de son état de mal. A la suite d'un arrêt cardiaque brutal survenu sous machine au 3^e jour, est apparu un tableau de décérébration et d'infection diffuse qui a précédé la mort au 4^e jour de la ventilation.

Dans le 2^e cas (D.A.) la malade était entrée en arrêt ventilatoire puis circulatoire. La ventilation assistée n'a jamais pu être efficace et la malade est décédée en quelques heures.

Dans le 3^e cas (V.G.), en dépit d'un traitement intense corticoïde et de pressions d'insufflation élevées, la ventilation s'est avérée quasi impossible et la malade est décédée au bout d'une heure.

Dans le 4^e cas enfin (K.R.) la ventilation a été possible mais un arrêt cardiaque irréversible est survenu à la 4^e heure. La cause favorisante de ce décès a très probablement été l'état d'anoxie dans lequel elle se trouvait lors de l'admission au centre de réanimation (SaO₂ = 27%).

G. CONCLUSION

Au total de cette série

- 10 malades ont guéri de leur état de mal sous

TRAITEMENT		i.S.Hydroc.	Dexaméthaso- ne	Corticoïde per os	A.C.T.H.	Adrénergique Divers	Antibiotique	Aminophyll.	salmée	THAM	JA: I ou F	JA: ventila- tion totale	VA: Pression	VA: durée
R... A.		300					+				I	211	40	4 j
D... R.		900			2A		+			700	I			4 j
D... A.							+			500	I			qq h
V... G.			8mg/ min			Isuprel IV	+		+	100	I	prend 3l/m *	65	1h
P... F.		400		30mg			+				/	/	/	/
L... P.		600		50mg			+	1g			/	/	/	/
M... R.		600- 2000		25mg		Aleudr. nébulis.	+	0,5g		1000	/	/	/	/
K... F.		250	20mg			**	+		+		/	/	/	/
R... J.		400					+	1,5g		++	/	/	/	/
D... G.		600		20mg			+			500	/	/	/	/
K... R.		1100	8mg			Isupr.5A Aram.7A	+			2500	I	13.5		4h
M... G. (1)		+					+			500	I	181	40-50	13h
(2)		750		40mg			+		+	500	/	/	/	/
H... F.		3-600	32				+	0,75g		250	/	/	/	/
R... M.		900		40mg			+			500	I			
V... M.L.		450					+	1g			/	/	/	/
W... G.			56 à 92mg	40		terbuta- line 10A	+	1,5 à 4g		500	I	121	-de 35	2j
La... P.		600	38mg	60		terbut. 8-9A	+	2g			/	/	/	/

Symboles employés

* : ventilation en O2 pur

** : papavérine 20mg+xylo. 20ml

traitement médical.

- 4 malades ont guéri après institution d'une ventilation assistée

- 4 malades sont décédés en dépit de ces traitements.

Cette mortalité (22,5%) quoique de même ordre que celle des autres séries publiées apparaît en fait plus importante dans cette statistique qu'elle ne l'a été en réalité, plusieurs malades en état de mal authentiques ayant été éliminés de cette série en raison d'insuffisance de renseignements les concernant.

H. ETAT POST-CRITIQUE

1) Les gaz du sang ont été mesurés dans 11 cas, après guérison de l'état de mal:

- La paO_2 variait de 57 à 85,5 mmHg (valeur moyenne 78 mmHg), 7 malades dépassant 80 mmHg.

- La saturation était elle aussi quasiment normale (limite inférieure de la normale = 0,94 pour Comroe) sauf dans un cas.

- La $paCO_2$ variait de 36 à 44,5 mmHg dans 10 cas. Dans un cas persistait une hypoventilation alvéolaire ($paCO_2 = 49$ mmHg) la valeur moyenne était de 41 mmHg.

- Le pH était dans les 10 cas où il a été mesuré supérieur ou égal à 7,37 (de 7,37 à 7,49). Valeur moyenne 7,43.

- Dans un seul cas persistait une alcalose métabolique nette

2) Des épreuves fonctionnelles respiratoires ont été pratiquées dans 9 cas peu de temps après guérison. La capacité vitale était normale dans tous les cas

- une augmentation du VR a été constatée 3 fois

- Le rapport de Tiffeneau variait de 0,35 à 0,80 (valeur moyenne 0,53) ce qui est supérieur à la moyenne des malades explorés avant E.M.A. (0,47). Après Alendrine il s'élevait à 0,74 en moyenne (0,65)

Chez les 3 malades chez qui on disposait d'explorations pré-critiques la comparaison des résultats montre que les performances obtenues sont constamment supérieures après l'état de mal: valeur moyenne du rapport de Tiffeneau 0,43 avant et 0,53 après. Dans les deux cas où elle a été recherchée, l'épreuve à l'alendrine a donné des résultats contradictoires, dans un cas le rapport

VEMS/CV étant supérieur de 0,28 à celui enregistré avant la crise; dans l'autre cas il était inférieur de 0,20. Quoiqu'il en soit dans les deux cas la réversibilité sous alendrine était manifeste, le rapport de Tiffeneau rejoignant des valeurs à peu près normales (0,70 et 0,84)

Ainsi se confirme la constatation que l'état de mal n'aggrave pas à moyen terme la fonction ventilatoire des malades. Inversement l'existence d'une fonction presque normale ne met pas à l'abri d'un état de mal. Un exemple tristement démonstratif est celui de Mme R.J. qui, sortie avec des gaz du sang normaux et une fonction ventilatoire presque normale (VEMS/CV = 0,68) est décédée un mois plus tard d'une récédive.

GAZ DU SANG ET E.F.R. APRES ETAT DE MAL

NOM	PaO ₂	PaCO ₂	pH	CV	VEMS	$\frac{VEMS}{CV}\%$	$\frac{VEMS}{CV}$ après AL.	VR	$\frac{VR}{VR}$
D... R.	80.5	44.5	7.38	4.880	1.735	35	77.5	2745	+60
P... F.	85.5	42	7.41						
L... P. (*)				4.125	2.740	66	84	1750	+20
M... R.	57	42.5	7.40						
K... F.	81	40	7.49	4.400	1.590	36	67.5	2180	N1
R... J.	81	36	7.45	3.240	2235	68	84	1860	+15
D... G.	66.5	36.5	7.45						
M... G.(1)(*)	75	38.5	7.40	3.010	1.635	53	63	2640	+55
H... F.	83	39.5	7.47	2.845	1.535	53	77	1705	N1
R... M.	75	44	7.43	3.105	2.515	80	86	1690	+10
V... M.L. (*)	85	49		3.280	1.015	31	57		+
La... P.	80	42	7.37	3.415	1.440	42	67.5	3750	+37

(*) = malades ayant explorés avant E.M.A . (cf tableau)

III

PHYSIOPATHOLOGIE
DE L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE

A. INTRODUCTION

Les travaux physiopathologiques effectués au cours des crises d'asthme sont peu nombreux. Leur interprétation se heurte de plus à de nombreux écueils qui sont dus à une nomenclature assez variable de l'un à l'autre. En particulier la définition de l'état de mal étant fort différente selon les auteurs, il est quelque peu hasardeux d'essayer d'en tirer une synthèse.

De plus la mauvaise coopération du malade qui est généralement agité et angoissé ne facilite évidemment pas les explorations.

Ces travaux concernent trois domaines de recherche

- la mécanique ventilatoire proprement dite: il n'y a que de rares publications à ce sujet et encore ne concernent-elles très probablement pas d'états de mal authentiques avec hypoventilation alvéolaire, mais plutôt soit des asthmatiques chroniques soit des crises plus ou moins sévères.
- la perfusion pulmonaire : c'est le domaine le plus inexploré; à notre connaissance il n'existe aucune étude hémodynamique au cours de l'état de mal. Seuls existent de très rares publications de scintigraphies pulmonaires
- les relations fonctionnelles ventilation/perfusion Elles sont les plus nombreuses quoiqu'aucune publication n'ait essayé d'en brosser un tableau synthétique.

Les malades que nous publions n'ont pas été explorés du point de vue physiologique. La seule mesure que nous ayons retrouvée concerne la pression artérielle moyenne dans l'artère pulmonaire d'un sujet mesuré au micromanomètre et qui s'élevait à 35 mmHg au cours de la crise pour redescendre à 15 après cédation.

Il nous est cependant apparu utile d'essayer de résumer les constatations des différents auteurs afin, à défaut de pouvoir en dresser la synthèse, d'analyser les résultats fragmentaires qu'ils ont constaté.

B. LA PaO₂ - LES RELATIONS VENTILATION-PERFUSION

La sous-estimation ou la méconnaissance des effets de l'état de mal sur les gaz du sang rend de ce fait beaucoup plus aléatoires les résultats des enquêtes effectuées auparavant par plusieurs auteurs qui ne les mentionnent pas. Ainsi Schapiro (2) ne rapporte aucun chiffre ni de PaO₂ ni de PaCO₂ chez les 18 malades décédés à l'hôpital de Miami.

Les crises d'asthme ont été longtemps considérées comme bénignes et de ce fait c'est seulement vers 1965 que des auteurs ont rapporté la mesure des gaz du sang dans les crises sévères d'asthme de façon systématique (Rees 1966, Waddell 1967, Tai et Read 1967, Palmer et Diamant 1967)

La quasi totalité des auteurs retrouvent un fait constant qui est la baisse de PaO₂. Cette baisse, généralement aux alentours de 60.70 mmHg peut atteindre des zones beaucoup plus basses voire (et particulièrement lorsque la PaCO₂ est élevée et le pH bas) atteindre la partie critique de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, cette dernière éventualité étant heureusement rare. La nature de cette hypoxémie a été l'objet de plusieurs études (33,38,41,62,68), en particulier en essayant d'effectuer des corrélations entre le niveau de la PaO₂ et les différents paramètres ventilatoires.

Il n'existe aucune corrélation entre le taux de la PaO₂ et celui de la PaCO₂; toutefois les sujets ayant une hypoventilation alvéolaire caractérisée ont des PaO₂ qui sont généralement plus basses que ceux qui hyperventilent.

Palmer et Diamant (51) au cours de crises d'asthme sévères sans hypercapnie ont établi des corrélations entre l'hypoxie observée par eux comme par tous les auteurs dans de telles crises et les paramètres ventilatoires : VEMS, CV, VEMS/CV. Ils ont trouvé qu'il y avait une bonne corrélation entre la PaO₂ et la CV mais qu'il n'y en avait aucune entre la PaO₂ et le VEMS ni le rapport VEMS/CV. Ils concluent que c'est au degré d'insuffisance restrictive et non obstructive qu'est reliée l'hypoxie. L'apparition d'une insuffisance respiratoire restrictive (dont le signe est la baisse de la capacité vitale) est le signe, pensent-ils, d'une distention.

La diminution de compliance et l'augmentation des résistances à l'écoulement gazeux amènent à l'hypoventilation alvéolaire (72). Mais la non-association entre obstruction et baisse de la PaO₂ conduit les auteurs (51) à suggérer que c'est la baisse de la compliance qui est déterminante bien plus que l'augmentation des résistances aériennes.

De même Davies et Sprule (56) ont mis en évidence

que le facteur critique déterminant le débit aérien au cours de la crise d'asthme est la compliance pulmonaire.

Les études de Palmer et Diamant diffèrent d'ailleurs d'auteurs américains que résume un éditorial du New England Journal of Medicine (68) pour lesquels la PaO_2 a une bonne corrélation avec le VEMS. D'autres auteurs (34,51,62,97) partagent également ce point de vue.

La cause directe de l'hypoxie est généralement attribuée à un trouble profond du rapport ventilation/perfusion.

Mac Fadden et Lyons (41) ont déterminé l'importance du shunt anatomique par les méthodes mises au point par Saïd et Banerjee (85) et Lenfant (50).

Le K_s (1) chez l'enfant a lui aussi mesuré le gradient alvéoloartériel pour l'oxygène et calculé la valeur du shunt. Il a effectué cette étude sur deux groupes d'enfants: le premier était composé de 9 malades en état de mal avec images d'atélectasies pulmonaires à la radio. Le gradient était de 366 mmHg et le shunt de 17,3% en moyenne. Le second groupe comprenait 5 convalescents ne présentant que des signes de distension. Le gradient était de 169 mmHg et le shunt de 8,8% (La valeur du shunt est considérée comme normale au dessous de 7%).

La différence alvéoloartérielle pour l'oxygène ($A-a\text{PO}_2$) a également été mesurée par Mac Fadden et Lyons (41). Pour ces auteurs elle serait significativement corrélée au VEMS.

Ils ont montré qu'il n'y avait aucune différence entre les valeurs moyennes tant de l'espace mort physiologique que du volume courant ou de la ventilation-minute, que le bronchospasme soit faible, modéré ou sévère. Toutefois ceux qui avaient une sévère obstruction (VEMS inférieur à 15% de la valeur théorique) présentaient une hypoventilation alvéolaire. Tous avaient une augmentation du rapport $\frac{\text{espace mort (VD)}}{\text{volume courant (VT)}}$ et une augmentation du gradient alveoloartériel pour l'oxygène, avec diffusion normale.

Chez des asthmatiques chroniques Pecora (76) a trouvé que la capacité de diffusion du poumon (DLCO), la capacité de diffusion de membrane (DM) et le volume sanguin capillaire (Q_c) étaient normaux.

Des auteurs roumains (102) ont au contraire trouvé au cours des crises une baisse de la diffusion qu'ils attribuent à la baisse du volume alvéolaire effectif du à l'inégalité de distribution de la ventilation.

L'explication de la contradiction entre les niveaux de la ventilation alvéolaire et de la ventilation minute

(41) est que l'air inspiré est dirigé préférentiellement vers les zones de poumon où la résistance est moindre. Ainsi se trouvent constituées deux parties, l'une où existe une hyperventilation et l'autre (représentant 60 à 75% du poumon) hypoventilée. Le rapport global $\frac{\dot{V}_a}{\dot{Q}}$ pulmonaire serait la somme des deux, prenant l'aspect global d'une hypo ou d'une hyperventilation selon la prédominance de l'un ou de l'autre.

Les auteurs (41) ont constaté l'existence dans 4 cas d'une association d'admission veineuse significative et d'une résistance aérienne élevée suggérant ainsi qu'existaient alors des obstructions aériennes totales avec perfusion conservée.

Les troubles profonds du rapport fonctionnel ventilation-perfusion sont bien mis en évidence lors de la guérison de l'état de mal (33,73). On assiste en effet à une amélioration beaucoup plus rapide de la fonction ventilatoire que des gaz du sang et plus particulièrement de la paO_2 . Cette dernière met souvent 7 à 10 jours à revenir à des valeurs normales. Il n'existe aucune corrélation lors de la récupération entre la paO_2 et le VEMS(33)

A l'inverse Stanescu et Teculescu (102) ont observé dans deux cas une normalisation beaucoup plus rapide de la PaO_2 que des paramètres ventilatoires.

C. PERFUSION PULMONAIRE

S'il est très fréquemment fait référence aux modifications du rapport ventilation perfusion, si certains auteurs mentionnent l'hypertension artérielle pulmonaire (5) comme l'une des principales manifestations de l'état de mal asthmatique, par contre la littérature est pauvre concernant des études hémodynamiques ou angiographiques en cours de poussée. Mishkin et Wagner (24) ont pratiqué chez 19 asthmatiques en crise (dont l'image thoracique était d'ailleurs normale) une scintigraphie pulmonaire avec des agrégats marqués à l'Iode 131. Tous (sauf un) avaient des anomalies de distribution focales et deux d'entre eux, à l'occasion d'une récurrence asthmatique ont présenté des anomalies dans le même territoire. Chez tous les malades étudiés pendant la rémission la scintigraphie était normale; confirmant ainsi l'aspect paroxysmique et temporaire des troubles de la circulation pulmonaire.

Par contre Woolcock et Read (65) n'ont pas observé de telles anomalies chez deux patients tant en crise qu'en rémission.

D. $PaCO_2$

Le niveau de la $paCO_2$ a été lui aussi l'objet de

plusieurs publications. Toutes insistent sur le caractère pronostique de l'hypercapnie. En effet la baisse de la PaCO_2 est habituellement observée au cours des crises d'asthme quelque peu sévères. Ce n'est guère que depuis moins d'une dizaine d'années que la possibilité de survie d'une hypercapnie a été soulignée. Bates (104) en 1965 a signalé qu'il était fort peu probable que la mort puisse survenir en dehors d'une hypoventilation alvéolaire. 13 des 14 malades décédés d'Isalo (31) présentaient eux aussi une hyperventilation alvéolaire.

Weiss et Faling (55) ont suivi l'évolution de la PaCO_2 de malades chez lesquels elle était primitivement basse. Ils insistent sur la valeur d'avertissement que représente la "normalisation" apparente de la PaCO_2 alors que la dyspnée n'a pas disparu. Présentant 4 cas à l'appui ils considèrent qu'il s'agit alors d'indice d'une insuffisance ventilatoire progressive et affirment que le passage du "cross over point" est un signe qui doit faire considérer le malade comme en danger de mort et qui doit faire entreprendre une thérapeutique intensive de toute urgence.

La différence considérable de mortalité entre les malades à PaCO_2 basse et élevée et qui nous semble justifier la différenciation entre les deux a encore été soulignée par de très nombreux auteurs (voir introduction)

Chez l'enfant Downes (40) rappelle que si la PaCO_2 est supérieure à 70 mmHg le pH intracellulaire ne peut être maintenu et que le risque de mort est considérable risque d'autant plus regrettable que des valeurs très élevées (dans un cas atteignant 168 mmHg avec $\text{pH}=6,89$) ont pu être traitées avec succès.

Simpson (73) ne retrouve aucun paramètre corrélable au degré de cette hypercapnie chez l'enfant. Elle ne dépend pas de la FIO_2 (40,73). Elle peut être provoquée ou aggravée par les perfusions de Bicarbonate de sodium (Katsaros 1960) mais à l'inverse Mithoefer (43) a publié six cas de baisse de la PaCO_2 après perfusion de Bicarbonate de sodium. Simpson considère qu'il y a une bonne corrélation entre PaO_2 et PaCO_2 (73) mais cette constatation n'est pas retrouvée par les autres auteurs.

Rees et Millar (33) ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre le VEMS et la PaCO_2 , ce que confirme Rebuck et Read (34) puisqu'ils montrent que pour un VEMS inférieur à 750ml les valeurs de la PaCO_2 vont de 27 à 75 mmHg. Toutefois, bien entendu, l'hypoventilation alvéolaire est plus fréquente lorsque le VEMS est bas.

Le mécanisme précis par lequel le malade passe d'un syndrome d'hyper à un syndrome d'hypoventilation alvéolaire n'est pas connu. Semble variable également la rapidité avec laquelle cette hypoventilation peut survenir: tantôt lente et progressive (parfois sur quelques jours), tantôt au contraire brutale (mais généralement sur un ma-

lade qui présentait déjà des crises dyspnéiques en recrudescence).

D'autre part, les données anatomopathologiques semblent bien unir ces deux types de décompensation puisqu'elles sont identiques, présentant dans les deux cas le plugging caractéristique (voir plus loin).

Quelles sont enfin les causes directes de l'hypoventilation alvéolaire? Plusieurs hypothèses ont été avancées(37).

. L'intensité de l'obstruction bronchique par bronchiolite infectieuse (29 30 33 89) Au lieu des deux compartiments hyper et hypoventilés, il y aurait une extension à tout le poumon de l'obstruction, donc de l'hypoventilation (41). Cette hypothèse séduisante ne semble cependant pas concorder avec les constatations autopsiques (103); de plus, chez l'enfant par exemple, la guérison extrêmement rapide des poussées suggère l'existence d'une autre cause que l'infection (43,44,45)

. L'augmentation du travail ventilatoire et l'épuisement de la musculature.

. L'augmentation de la PaCO_2 elle-même soit par abolition centrale des réflexes soit par bronchoconstriction due à l'acidose.

E. VOLUMES PULMONAIRES

Plusieurs auteurs (12,33,34,43,64,65) ont mesuré les volumes pulmonaires au cours des crises d'asthme ou d'états de mal.

Pour Ambiavagar (12) le volume courant peut être inférieur à 200 ml.

Pour Rebuck et Read (34) il y a, mesuré chez 6 malades dont deux en hypoventilation alvéolaire, augmentation considérable du rapport VD/VT atteignant des valeurs comprises entre 0,47 et 0,66; les nombres obtenus n'étant d'ailleurs pas significativement différents en cas d'hypo ou d'hyper ventilation alvéolaire.

La capacité vitale est constamment diminuée au cours des crises (51,65).

Rebuck et Read (34) séparent les malades en 3 groupes selon la sévérité clinique de la crise. Ils ont constaté que la diminution du VEMS et de la CV étaient en moyenne proportionnelle à la sévérité de l'attaque, mais que des variations individuelles importantes existaient au sein de ces groupes.

Sur vingt épisodes (eux aussi comprenant des sujets

hyper et hypoventilant), Rees (33) a trouvé une valeur moyenne de 0,46 L de VEMS (20% de la théorique) et de 1 L de CV (25%). Le coefficient de Tiffeneau était de 44% ($\frac{1}{2}$ de la théorique).

Woolcock et Read (64,65) ont insisté sur les variations de volume pulmonaire chez plusieurs malades au cours de la guérison d'attaques sévères d'asthme. Ils ont constaté que la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) au cours de la crise pouvait être plus grande que la capacité totale après la guérison. Cette inflation de la CRF apparaît avantageuse au malade en ce qu'elle facilite la ventilation en donnant une meilleure valeur du retrait élastique du poumon et de la paroi thoracique pour aider l'expiration et une augmentation de la traction exercée sur les bronches tendant à augmenter leur diamètre. Toutefois ce phénomène (qui est dû à l'obstruction bronchique qui, se manifestant essentiellement à l'expiration, entraîne un nouveau réglage de la position de repos du poumon) a pour conséquence une augmentation nette du travail élastique, ce qui contribue à la sensation de dyspnée.

Dans tous ces cas le VEMS n'était en rien un témoin de l'importance de la poussée.

Plusieurs autres auteurs (33,51,61) ont eux aussi insisté sur l'inadéquation à suivre les asthmatiques en crise sur les seules variations du VEMS chez l'enfant. L'augmentation de la CRF et du volume résiduel en crise est signalée également par Downes (40).

Au total (65) la plupart des malades au cours des crises présentaient des variations de la CPT avec altérations de la courbe pression-volume; mais de plus, hors des crises, plusieurs avaient une courbe anormale.

La diminution du retrait élastique du poumon est peut être due à la distension pulmonaire car c'est chez les 6 malades dont la CPT a augmenté en cours de crise qu'elle est apparue.

Mayfield (97) a séparé ses malades en trois groupes: ceux dont la CPT était augmentée en crise et normale en dehors des crises, ceux dont la CPT était normale même en crise et ceux dont la CPT, augmentée en crise, n'était pas normale après cédation de l'accès. Il n'a retrouvé aucune variation significative des volumes statiques et dynamiques ni des relations ventilation/perfusion entre ces groupes. Quant au modèle poumon à 3 compartiments il a mis en évidence que l'anomalie majeure était la même dans tous les groupes, à savoir l'augmentation de la fraction du poumon perfusée non ventilée.

F. MECANIQUE VENTILATOIRE

Mac Fadden et Lyons (43) ont étudié les relations existant entre la résistance aérienne, le VEMS et la distribution de la ventilation chez 10 asthmatiques en crise (mais probablement en hypocapnie). Ils ont montré qu'il existait une relation complexe entre les degrés du trouble de la distribution de l'air inspiré et la sévérité de l'obstruction bronchique dans les poumons des asthmatiques. Ils pensent qu'il existe une augmentation de la résistance aérienne située quelque part dans l'arbre bronchique (mais ils ne savent pas très bien où), même sans qu'il y ait de variation de la résistance totale mesurée à la bouche. Ils démontrent également que si la résistance totale diminue, la ventilation alvéolaire et la ventilation unitaire des fractions pulmonaires bien ventilées augmentent et que leur volume compartimental augmente.

De telles constatations concernent des crises d'asthme "banales" et ne peuvent évidemment pas être étendues à l'état de mal. Toutefois, et en fonction de leurs remarques précédentes (41) des mesures similaires seraient utiles pour suivre l'évolution des asthmes avec hypoventilation alvéolaire.

Woolcock et Read (65) rappellent les travaux de Macklem et Becklake (1963) et Ting et Williams (1963) qui ont constaté un déplacement en haut et à gauche de la courbe pression-volume chez les asthmatiques en dehors des crises par rapport aux sujets normaux, ce qui implique une diminution du retrait élastique du poumon. Ils ont étudié dix malades au cours d'exacerbations et de rémissions.

Ils ont mesuré la pression négative maximale intrapulmonaire P_{st} qui s'est avérée inférieure à la théorique dans 6 cas sur 10 en crise.

Quant à la résistance inspiratoire elle s'est élevée en moyenne à 6,7 cm $H_2O/l/s$ en crise contre 3 en moyenne en dehors des crises. La valeur normale est $\leq 1,5$ cm $H_2O/l/s$ (72).

G. EVOLUTION DES PARAMETRES VENTILATOIRES

L'évolution des paramètres ventilatoires en cours de guérison a été l'objet de quelques publications (33, 34, 102).

Il faut une semaine en moyenne pour que le VEMS et la CV atteignent respectivement 1 et 2 litres (33). La guérison se traduit par une augmentation de la capacité vitale et une baisse de la CRF (34, 102).

Rebuck et Read (34) ont construit une courbe de ré-

ponse à l'isoprenaline (63) au cours de l'évolution des asthmes aigus et sévères. Ils considèrent qu'existent deux parties dans la courbe: une première partie horizontale où, quoique le VEMS s'améliore de jour en jour, l'amélioration produite par l'isoprénaline est faible (phase non répondante) et une seconde, à pente abrupte dans laquelle, même à VEMS réduit, l'isoprénaline amène le VEMS près de la valeur théorique (phase répondante). Le délai pour passer de l'une à l'autre phase était extrêmement variable (1 à 18 jours, moyenne 3,7).

IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- . Constatations autopsiques
- . Etude ultrastructurale
- . Discussion

Les quatre malades décédés (R.A., D.A., V.G., K.R.) ont été autopsiés. Les constatations anatomopathologiques, et tout particulièrement leurs aspects morphométrique et ultrastructural ont fait l'objet de deux publications (25, 103).

J. Bignon et collaborateurs (25) ont ainsi constaté d'une part

- l'absence d'emphysème
- l'absence de retentissement ventriculaire droit

d'autre part l'existence de modifications caractéristiques:

- forte éosinophilie à cellules mono ou polynucléées au niveau de la muqueuse, de la sous-muqueuse bronchique et des parois bronchiolaires
- réaction œdémateuse et vasculocongestive de la paroi des bronches et des bronchioles
- épaississement de la membrane basale dans 3 cas
- hyperplasie glandulaire, constante au niveau des bronches cartilagineuses, nettement plus marquée au niveau des moyennes et petites bronches avec dilatation des canaux excréteurs des glandes et excrétion d'un mucus dense et abondant et de cellules épithéliales desquamées dans la lumière bronchique
- hyperplasie épithéliale muqueuse caliciforme au niveau des bronchioles avec obstruction muqueuse (dans deux cas) des lumières bronchiolaires, mais moindre en pourcentage que dans le cas des bronches.
- hyperplasie des faisceaux musculaires lisses des bronches avec aspect irrégulier et crénelé de la muqueuse
- bronchiolocontraction très intense et diffuse dans deux cas.

L'étude ultrastructurale a été faite par Mme André et coll. (103)



Emission muqueuse massive dans la lumière bronchiolaire. Coupe au microscope électronique. (document aimablement communiqué par Mme André-Bougaran et R. Pariente)

Ils ont constaté:

au niveau des bronches grosses et moyennes

- . hyperplasie des cellules basales avec membrane basale électronique proprement dite normale
- . infiltration cellulaire et oedème chorion avec rareté des mastocytes (sauf dans un cas)
- . distension des canaux excréto-glandulaires
- . métaplasie malpighienne fréquente

au niveau des petites bronches

- . une hyperplasie caliciforme massive de l'épithélium de revêtement. Un grand nombre de cellules sont ouvertes dans la lumière bronchique et on les voit déverser simultanément leur contenu muqueux en grande quantité dans cette lumière.
- . l'oedème est majeur avec infiltration cellulaire
- . les bouchons muqueux sont formés d'une nappe de mucus et de lambeaux d'épithélium cilié et caliciforme

au niveau des bronchioles > 500 microns

les modifications sont mcins nettes (oedème, cellules caliciformes...)

au niveau des bronchioles terminales et respiratoires

une distension bronchiolaire importante

Les constatations anatomopathologiques diffèrent peu de celles décrites par d'autres auteurs (23). L'obstruction muqueuse (plugging) est considérée généralement comme la constatation principale de l'état de mal asthmatic (2, 3, 7, 31, 57, 89, 91)

Le siège de l'obstruction muqueuse a fait l'objet de controverses. Gordon (7) la situe au niveau des bronches segmentaires et sous-segmentaires. Dunnill (57) la place dans les petites bronches avec parfois extension vers la bronche principale. Dans les 4 observations 95% des bronches dont le diamètre interne est compris entre 1500 et 4000 microns étaient obstruées avec parfois extension vers de plus petites bronches ou bronchioles (103). Il existe d'autre part au niveau des mêmes bronches une hyperplasie caliciforme majeure avec innombrables aspects d'excrétion muqueuse dans la lumière bronchique.

L'oedème, l'épaississement des faisceaux musculaires sont en accord avec les constatations de Dunnill (57) Le spasme bronchiolaire, peu important pour la plupart

des auteurs (7,57) est apparu dans deux cas très net, comme cela avait déjà été noté dans des publications anciennes (Huber 1922 Kountz 1928).

Connell (16) a insisté récemment sur le comptage des mastocytes de la paroi bronchique chez les sujets asthmatiques et non asthmatiques. Il rappelle que les mastocytes contiennent chez l'homme de l'héparine et de l'histamine (chez l'animal existent en outre de la sérotonine et de la slow reactive substance). Ces substances sont des médiateurs qui peuvent intervenir dans les phénomènes de contraction musculaire et de sécrétion glandulaire.

Rappelant qu'il n'a compté que les mastocytes contenant des granulations métachromatiques (granulations grâce auxquelles ils sont identifiables) il a constaté une baisse significative du nombre de ces cellules chez l'asthmatique en crise sévère. Il y aurait d'autre part un rapport inverse mastocytes dans les parois bronchiques eosinophiles

Il rappelle d'autre part que Salvato (1959) sur des prélèvements biopsiques bronchiques avait déjà trouvé chez les mêmes malades une baisse significative du nombre de mastocytes au cours des crises par rapport à l'état basal.

De même West (7) avait lui aussi émis l'hypothèse d'un rôle possible des mastocytes au cours de la crise d'asthme. Dans les quatre observations étudiées, les constatations ne corroborant pas celles de Connell, dans deux cas le nombre de mastocytes non dégranulés était normal, dans un cas il était augmenté et dans un cas seulement les mastocytes étaient absents des bronches petites et moyennes (où l'on trouvait par contre de très nombreux éosinophiles).

La nature des sécrétions trachéobronchiques a été étudiée récemment avec beaucoup de minutie par Yeager(52) Il rappelle que les sécrétions chez les asthmatiques en crise contiennent

- une augmentation du nombre des éosinophiles
- une augmentation du taux de protéines sériques
- une augmentation du taux d'histamine dans les sécrétions
- une augmentation de l'activité antitrypsique
- présence de slow réactive substance liposoluble bronchoconstrictive
- un épaississement de la membrane basale épithéliale due à des dépôts d'immunoglobulines
- une augmentation des sialomucines et des protéines totales
- enfin, fait surprenant, une baisse de la viscosité.

Il est évident que ces faits sont intéressants dans

le cas des crises d'asthme mais qu'ils demandent à être confirmés au cours de l'état de mal, tous les auteurs anatomopathologistes insistant en particulier sur le caractère particulièrement adhérent des sécrétions bronchiques. Il reste à déterminer si la nature des sécrétions aboutissant au plugging est identique à celle des crises ordinaires. Quoiqu'il en soit, aucune étude de ce genre n'a été effectuée sur les malades étudiés ici.

Les lésions anatomopathologiques essentielles paraissent donc être (103)

- l'hypercrinie épithéliale
- l'abondance des bouchons muqueux

La microscopie électronique met en effet en évidence l'excrétion massive du mucus qui est brutalement déversé dans la lumière bronchique, s'y accumule, devient très dense et totalement obstructif.

V

DISCUSSION

(1)

(Paramètres Cliniques et Biologiques
de l'état de mal asthmatique)

A. LA MORTALITE DANS L'ASTHME

Statistiques et évolution du concept de mortalité de l'asthme

Maladie traditionnellement bénigne, l'asthme a longtemps été considérée comme ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Alexander (1963) a effectué une recherche rétrospective afin de déterminer à partir de quand la possible mortalité de la maladie avait été reconnue. Il semble d'après ces travaux que l'idée de la mort dans l'asthme n'était apparue que vers 1930; que pendant 25 ans environ la mortalité avait augmenté; puisqu'elle diminuait progressivement.

Speizer(75) a repris le Registre National britannique où sont recensés les différents décès avec leurs causes. Il a ainsi effectué une analyse des morts depuis cent ans en Angleterre. Le risque était évidemment de comptabiliser comme asthmatiques des malades qu'on qualifierait maintenant de bronchitiques chroniques, d'emphysémateux, etc. Il s'est donc limité aux décès des tranches d'âge comprises entre 5 et 34 ans éliminant de ce fait la quasi totalité des causes d'erreur. Il a ainsi pu montrer que depuis cent ans la mortalité par asthme était non seulement connue mais à peu près constante (aux alentours de 1 p.100.000)

La mortalité par asthme est donc en fait connue de longue date. Si, pour reprendre la formule chère aux anglo-saxons "the asthmatic pants into old age", la mortalité due à cette maladie, certes très faible devant le nombre total d'asthmatiques, n'en est pas moins significative du risque que courent ces malades.

D'autres études effectuées en Grande Bretagne, aux Etats Unis et dans les pays nordiques ont permis de mettre en évidence cette constance du risque mortel chez les asthmatiques. Ainsi ont été recensés, 1269 morts par asthme en 1961 en Grande Bretagne; 2000 décès par asthme en Angleterre, Pays de Galles et Ecosse (33).

Dans une publication faisant le bilan de l'état de mal asthmatique et de son traitement, le Committee of

Therapy de l'American Thoracic Society (91) évaluée à 1,5% la mortalité de l'asthme. Reprenant une étude de Messer (1960) il considère que 11% des asthmatiques qui meurent, meurent d'état de mal.

Richards (1965) a signalé l'augmentation des morts d'enfants asthmatiques à Los Angeles. Dans une étude ultérieure (81) il estime à 1 ou 2% le nombre d'enfants qui meurent au cours des crises d'asthme.

Si ce dernier chiffre apparaît nettement plus important que ceux fournis par les autres auteurs, Jacoby (17) rappelle qu'en Grande Bretagne l'asthme est la 4^e cause de mort chez l'enfant loin derrière les accidents mais à peu près à égalité avec toutes les causes néoplasiques réunies (leucoses comprises).

De nombreux auteurs soulignent la tendance à l'augmentation de la mortalité dans l'asthme (Logan 1965, Lecks 1966, Corner 1966, Smith 1966). Toutefois le Committee of Therapy (91) est d'un avis contraire.

Il semblerait qu'il y ait une augmentation de cette mortalité depuis 1961. Un certain nombre d'arguments tendraient à faire penser qu'il y a une relation entre cette augmentation de la mortalité et la progression de la vente des aérosols pressurisés de bronchodilatateurs adrénergiques (47). Le risque mortel lié à ces aérosols est d'ailleurs souligné par de nombreux auteurs (31,68,69)

Déjà Mac Manis (1964) avait rapporté trois cas de mort subite après inhalation d'isoprénaline et injection simultanée d'adrénaline. Greenberg (1965) a rapporté 8 cas de mort chez des asthmatiques traités par aérosols. Dans 4 cas ils avaient en outre reçu des injections d'adrénaline avant la mort.

Ces constatations ont amené le British Committee on safety of drugs à envoyer à tous les médecins du Royaume Uni une mise en garde contre l'abus des aérosols pressurisés.

Il faut toutefois noter que selon le rapport du World Health Organisation (1966) seules l'Angleterre et le Pays de Galles ont vu augmenter la mortalité de l'asthme. D'autre part d'autres auteurs tel Herxheimer (35) émettent des doutes sur le rôle causal de l'isoprénaline

Dans une communication plus récente (100) il rappelle qu'on n'a pu mettre en évidence de cardiotoxicité sur l'animal ni sur l'homme tant du sulbutamol que l'isoprénaline. De même le fréon, incriminé par d'autres (98) ne serait pas toxique. Il conseille néanmoins de limiter le nombre des nébulisations par jour en raison du risque d'augmentation de la tolérance des malades aux catécholamines.

D'autre part, il semble (47) que depuis 1967 la tendance se soit inversée. S'il y a en même temps baisse de la vente des aérosols, elle est bien moindre que celle de la mortalité. Si l'on retient l'abus de ces aérosols comme la seule raison de l'augmentation de mortalité des années 1961-1967, il faudrait alors faire intervenir d'autres facteurs dans sa décroissance actuelle (47): diminution beaucoup plus nette de la vente de l'isoprénaline qui représentait 87% de tous ces aérosols, en particulier à forte concentration, augmentation de celle de produits réputés moins toxiques tel l'orciprénaline, apparition du chromoglycate disodique.

Remarquons enfin que d'après l'étude statistique de Speize (75) et tout au moins dans les tranches d'âge de 5 à 34 ans, la mortalité serait restée constante depuis 1950; contredisant ainsi l'opinion généralement admise selon laquelle l'apparition des gluco-corticoïdes aurait fait baisser la mortalité de l'asthme.

Facteurs favorisant l'évolution fatale dans l'asthme

Plusieurs études se sont attachées à décrire le traitement terminal dans plusieurs dizaines d'états de mal (2,4,31) afin de déterminer si la thérapeutique avait pu jouer un rôle favorisant la mortalité de ces malades.

Sur les 18 malades décédés analysés par Schapiro(2) tous avaient reçu des sédatifs et des bronchodilatateurs en association (aminophylline-adréraline-isoprotérenol). De même 51 des 54 patients étudiés par Iisalo (31) avaient reçu des sympathicomimétiques et 50 de la glyphylline (dérivé xanthique). Le rôle iatrogène de l'association de plusieurs bronchodilatateurs a ainsi été souligné par Iisalo qui a d'autre part rapporté 8 cas où des malades avaient reçu 3 grammes ou plus de glyphylline (la dose "normale" maximum étant de 1,50g) 7 de ces patients moururent. S'il est difficile de savoir si c'est la dose totale ou la rapidité d'injection de cette théophylline qui est en cause, il semble en tous cas que la toxicité de cette drogue ait été sous estimée (31) dans le traitement de l'état de mal. De même Rosen (67) rappelle que la théophylline peut être mortelle chez l'enfant.

Par ailleurs le danger des sédatifs sur des malades en hypoventilation alvéolaire est bien sur souligné par la plupart des auteurs.

D'autres drogues ont été également soupçonnées d'entraîner des complications léthales: la digitaline (37) qui avait été prescrite à 34 des 51 malades décédés d'Iisalo (31), les corticoïdes qui ont probablement déclenché la perforation d'ulcère peptique asymptomatique et fatal d'un malade d'Ambiavagar (12).

Circonstances de survenue de la mort

Quelle est la cause directe de la mort dans l'asthme? Si l'on n'est actuellement pas en mesure d'en décrire précisément le déterminisme exact, un certain nombre de faits peuvent être mentionnés.

Bates (1965) avait déjà émis l'idée qu'il était improbable que la mort dans l'asthme puisse survenir en dehors d'une hypoventilation alvéolaire. Toutefois le même auteur émettait l'hypothèse d'autres causes de décès: arythmie cardiaque avec hypersensibilité vagale et conséquences de l'hypoxie prolongée pendant des heures. Le danger de l'hypoxie prolongée et de son aggravation par les bronchodilatateurs a été d'ailleurs soulignée par Gallant (92). Pour Gregory (29) la mort est due à une acidose non traitée. Pour Downes (40) on peut incriminer une pneumopathie, une insuffisance surénalienne, une insuffisance cardiaque droite aigue. D'autres auteurs et en particulier Straub (53) insistent sur le rôle possible de la déshydratation dans la survenue possible des morts subites. Shapiro (2), reprenant les critères de Earle (1953) incrimine dans l'ordre: les drogues, le choc anaphylactique, l'emphysème médiastinal (ou pneumothorax), une inhibition vagale avec arrêt cardiaque (dans 3 des cas la mort est survenue par asystolie brutale), un coeur pulmonaire aigu, une infection, une asphyxie.

Il semble en fait qu'existent deux circonstances distinctes de mort (31)

- au cours d'un tableau d'insuffisance respiratoire avec hypoventilation alvéolaire et acidose respiratoire progressive

- au contraire mort brutale et subite chez des sujets que rien ne semblait apparemment menacer (2,12). S'agit-il d'ailleurs réellement de deux phénomènes qualitativement différents; ou bien tout simplement de la survenue plus brutale dans le second cas d'un même phénomène, on peut être amené à le suggérer car les découvertes anatomopathologiques sont identiques dans les deux cas (Walton, Penner et Wilt, 1951, Iisalo 1969).

Williams et Levin (3) ont étudié l'évolution fatale d'un malade admis dans un tableau qui ne semblait pas alarmant puisque la SaO_2 était de 90% et la PaCO_2 à 34 mmHg quelques heures avant l'exitus. Bien mieux, 30 minutes avant la mort la ventilation maximale minute était de 120 litres. En dépit d'un traitement associant des doses massives de corticoïdes mais aussi d'isuprel et d'aminophylline (5g), le malade mourut brutalement. L'autopsie a dans ce cas aussi retrouvé le plugging caractéristique.

Le malade mort de la série de Rebeck (34) a présen-

té une histoire similaire: pas d'amélioration d'un sujet qui ne semblait pourtant pas en danger; puis brutale aggravation et décès au terme de quelques minutes de dyspnée intense. (Toutefois il n'y a pas eu d'autopsie).

L'hypothèse d'une hypoventilation alvéolaire globale de survenue brutale par éjection muqueuse dans la lumière bronchique est dans ce cas très possible, hypothèse qui rejoint celle exposée à propos de travaux récents ultrastructuraux (103) ou cliniques et autopsiques (31).

Ainsi les deux circonstances de survenue de la mort ne seraient que la traduction cliniquement différente d'une rapidité plus ou moins grande de développement de l'asphyxie, les constatations anatomiques étant les mêmes quelle qu'aient été les circonstances de l'exitus.

B. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DE L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE

On peut distinguer plusieurs syndromes.

Signes généraux

Ils sont constants:

- . Pâleur (12)
- . Asthénie (12,34,83)
- . Sueurs sont généralement abondantes (12,37,39,67)
génératrices de déshydratation (12,67)

Syndrome respiratoire

- . Dominé sur le plan fonctionnel par la dyspnée:
 - la polypnée est habituelle quoiqu'une bradypnée anarchique puisse être constatée au stade préagonique (37)
- . Elle garde souvent le type asthmatique: expiration plus longue que l'inspiration.
- . Il n'y a ni toux ni expectoration (12,37)
- . Surtout l'auscultation, si elle retrouve parfois des râles ronflants ou sibilants (33), montre fréquemment une diminution du murmure vésiculaire.

O'Brien et Ferguson (1960) avaient écrit que la triade

Baisse du murmure vésiculaire

Baisse du wheezing

Aggravation de la dyspnée

constituait les signes de l'hypoventilation alvéolaire chez l'asthmatic. De telles constatations, auxquelles on peut adjoindre la disparition de la toux, imposent un traitement énergique (39,40)

- . La cyanose est habituelle (12,39,40) mais

n'existe que si $\text{SaO}_2 < 0,85$ (73)

L'examen radiologique met en évidence une distension nette (34,37,40)

De plus il permet de voir d'éventuelles complications: emphysème médiastinal (34,95), pneumothorax, image de surinfection (34,37)

Quant à l'arrêt respiratoire isolé, en dehors de l'arrêt cardiaque, c'est une éventualité non négligeable (54).

Ces constatations nous semblent corroborer celles de notre série. Nous insisterons encore une fois sur l'importance de l'association: augmentation de la dyspnée et de la cyanose, baisse du murmure vésiculaire, abolition de la toux.

La surinfection bronchique

Elle est généralement considérée comme une cause principale sinon la seule du déclenchement de l'état de mal (2,32,34,42). Elle est considérée comme patente dans 37 des 66 cas d'asthmes aigus étudiés par Rebuck et Read (34). Richards en retrouve les preuves dans 31% des 142 cas qu'il publie (80). Pourtant la découverte de germes à la culture n'est positive que dans 8 cas sur 66 (34).

Par contre la numération formule sanguine montre de façon quasi constante une hyperleucocytose supérieure à 10.000 par mm^3 (2,37) avec polynucléose neutrophile (37).

L'éosinophilie sanguine ou dans l'expectoration est retrouvée dans un tiers des cas par Rees (33) alors que Lissac ne la retrouve qu'une fois sur 37 cas d'asthme aigu.

La courbe thermique quant à elle n'apporte pas de renseignement supplémentaire, dépassant rarement 38° (37).

Ainsi cette infection bronchique, si elle est implicitement admise par l'ensemble des médecins qui prescrivent des antibiotiques pour lutter contre elle revêtirait-elle une forme atypique, peu symptomatique, sa seule traduction étant l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Il faut, bien entendu, différencier cette infection des surinfections pouvant survenir chez les malades ventilés et qui sont généralement causés par des germes Gram (-).

Quant à la surinfection pulmonaire proprement dite elle est rarement décrite (37)

Les manifestations cardiovasculaires de l'état de mal asthmatique ont fait l'objet d'une publication de Tu-

riaf et Georges (5). Les auteurs distinguent les atteintes bénignes comprenant soit de simples modifications de l'axe de P ou de QRS soit une hypertrophie auriculaire droite (onde P $>$ 2,5mm en D2) soit une surcharge ventriculaire droite soit enfin des troubles de la repolarisation dans les dérivations précordiales, plus fréquemment d'ailleurs à gauche qu'à droite, et les atteintes graves représentées par:

- le coeur pulmonaire aigu
- le collapsus cardiovasculaire, complication fréquente et redoutable, apannage des grands tableaux d'asphyxie aiguë
- la péricardite exsudative exceptionnelle.

Les répartitions statistiques entre ces manifestations concernent toutefois des crises d'asthme entre lesquelles on ne distingue pas les épisodes s'accompagnant d'une hypoventilation alvéolaire de ceux qui ont une ventilation alvéolaire normale ou augmentée. Sur 99 crises d'état de mal ils ont trouvé 41 fois un coeur normal, 41 fois des atteintes bénignes et 17 fois une atteinte grave.

Quoiqu'il en soit l'ensemble des auteurs rapportent la constance au cours de l'état de mal hypercapnique de la tachycardie. Cette tachycardie est générale sinusale, presque toujours supérieure ou égale à 120 par minute (12). Pour Rees (33) elle serait significativement corrélée à la PaO₂ mais Simpson (73) ne retrouve de corrélation ni avec la PaO₂ ni avec la PaCO₂ (nos constatations sont identiques à celles de ce dernier).

Plusieurs auteurs ont insisté sur le caractère fréquent du pouls paradoxal (12,34,83). Rebeck et Read (34) l'ont constaté dans la moitié des cas de détresse respiratoire aiguë chez l'asthmatique. Des changements de la pression systolique systémique variaient de 10 à 130 mmHg entre l'inspiration et l'expiration. Ils ont constaté qu'il n'apparaissait généralement que lorsque le VEMS était inférieur à 900 ml et en particulier qu'il était constant lorsque la valeur trouvée du VEMS était inférieure à 20% du théorique.

La pression artérielle systémique est souvent modifiée pour Lissac (54): dans 6 cas elle était à un niveau normal. Dans 1 cas la systolique était supérieure à 160 mmHg et dans 14 cas elle était inférieure à 100 mmHg. Lissac a observé des poussées entre 140 et 200 mmHg dans 17 cas sur 27. Un collapsus est noté 3 fois par Lissac (37), 5 fois sur 22 par Ambivavagar (12) dont deux par arrêt cardiaque.

Dans notre série la seule modification a été la découverte d'une hypertension dans deux cas.

L'arrêt cardiaque

Il constitue une éventualité évolutive (8) redoutable et imprévisible. Il importe donc de le prévoir et de traiter efficacement, la prévention en étant le traitement énergétique de l'état de mal (29).

C'est l'un des modes de décès les plus fréquents (2,6,12,29,31,37,54).

Dans 6 cas Schapiro (2) a pu enregistrer l'électrocardiogramme au moment de l'exitus: il a constaté un tracé plat avec de rares complexes ventriculaires. L'enregistrement en continu lors du décès de Mme V.G. a montré les mêmes manifestations.

La mesure de la pression veineuse centrale est rarement mentionnée. Ambiaavagar constate (12) une nette augmentation de la pression veineuse mesurée par voie jugulaire.

Les modifications électrocardiographiques

Elles sont généralement regressives en cas de guérison (12,33).

Les anomalies les plus souvent rencontrées sont:

- axe de P supérieur ou égal à $+90^\circ$ (12)
- ondes P pulmonaires (12,34,37,54)
- aspect SIQ3 (12,37)
- rapport S/R ≥ 1 en V5 (12,33,34,37,54)
- sous-dépression de ST en D2-D3 (12,34)
- troubles de la repolarisation ventriculaire (12,34,37) en dérivations standard
- axe de QRS $\geq +90^\circ$ (12,34,37)
- bloc de branche droit et gauche (37)

Au total des modifications électriques sont présentes dans des proportions variant de 60 à 80% des malades (12,34,37).

Là encore nos observations concordent avec celles des autres auteurs. Signalons toutefois que nous avons surtout retrouvé des signes d'hypertrophie auriculaire droite.

Les signes cliniques de cœur pulmonaire sont le fait d'une minorité de ces malades (5,12,37). Outre la tachycardie, la cyanose, la suffocation, les signes cliniques sont: hépatomégalie, turgescence des jugulaires, reflux hépatojugulaire, signe de Harzer, bruit de galop xyphoïdien. Les oedèmes périphériques sont rares (37). Pour Turiaf et Georges (5) cette complication serait l'accompagnement des asthmes très exsudatifs avec surinfection bronchique.

L'examen radiographique du coeur ne montre que rarement une augmentation de volume du coeur avec hypertrophie radiologique des artères pulmonaires (54).

Syndrome neuropsychique

- L'agitation est habituelle.
- Il existe fréquemment des troubles de la conscience soit simple confusion (54) avec amnésie (33) soit coma vigile progressif entrecoupé de phases d'agitation intense (32,37,83) soit coma profond sans signes de localisation mais avec parfois convulsions, signes d'irritation pyramidale et ses risques d'arrêt ventilatoire ou cardiaque (32).

L'origine de ces troubles est discutée : pour Mantz (32) elle se rencontre lorsqu'existe la triade $\backslash$ PaO₂ $\nearrow$ PaCO₂ $\backslash$ pH, pour Rees (33) elle est due à la baisse de la PaO₂, pour Simpson (73) il n'y a pas de corrélation avec les chiffres des gaz du sang mais elle est constante lorsque la PaCO₂ est élevée.

Au total, les constatations cliniques sont décrites de façon similaires par les différents auteurs. Nos observations concordent généralement avec elles. Il faut donc signaler que la clinique peut être trompeuse car un malade peut apparaître en plus grand danger qu'un autre dont les paramètres biologiques se révéleraient en fait beaucoup plus profondément perturbés.

Il faut donc être particulièrement vigilant lorsque l'on constate une crise d'asthme qui apparaît quelque peu inquiétante, par sa durée, par son intensité, par sa résistance au traitement.

Nous insisterons donc tout particulièrement sur la nécessité dans ce cas de pratiquer une mesure des gaz du sang.

Straub; Bühlmann et Rossier (53) ont étudié le volume sanguin de malades en crise d'asthme sévère. Ils ont constaté qu'existait une diminution nette du volume sanguin total tel qu'on peut le mesurer par les méthodes de dilution de l'ordre de 10 à 20 pour cent. Ces constatations recoupent les données cliniques de la plupart des auteurs. L'étiologie précise de cette hypovolémie n'est toutefois pas claire (hypersudation, arrêt de l'alimentation, etc.). Quant à son rôle dans la survenue d'accidents aigus mortels, il est discuté (53).

Quoi qu'il en soit cette constatation justifie la prescription systématique d'une réhydratation abondante. Elle pose également le problème de l'opportunité de la saignée dans de tels cas.

Nos observations montrent généralement une hémato-

crite élevée.

A l'opposé Krč et Kuchar (96) ont trouvé chez une malade de 33 ans une hypervolémie considérable (+74%). Toutefois cette observation n'est pas totalement convainquante car l'autopsie de cette patiente décédée une semaine plus tard d'une embolie pulmonaire a montré des lésions de bronchite chronique. Toutefois ces auteurs pensent que certains états de mal graves peuvent s'accompagner d'hypervolémie.

Les électrolytes sanguins (Cl,Na,K) ne montrent généralement aucune perturbation (39). En particulier le Potassium sanguin, même en cas d'acidose reste habituellement normal (33,37) et ce n'est que dans deux cas d'acidose intense à la phase terminale que Lissac le retrouve augmenté (37). Schapiro (2) dans 6 des 18 cas mortels étudiés retrouve une hypokaliémie.

Les Paramètres acidobasiques

Ils ont été analysés par plusieurs auteurs (37,39, 40,46). Nous en rappellerons les conclusions.

- Les relations pH-paCO₂ s'inscrivent généralement dans le cadre de l'insuffisance ventilatoire aigue avec ou sans compensation (37) ce qui correspond aux cases 2 et 3 du diagramme de Van Ypersele de Strihou (71): le pH est généralement plus acide, pour un même taux de Bicarbonate, que dans les décompensations aiguës des broncho-pneumopathies chroniques.

- Une participation d'acidose métabolique a été retrouvée dans plusieurs cas (37,39,40). Pour Bates (8) elle intervient dans la définition même de l'état de mal.

- Chez l'enfant (39,40) elle semble très fréquente. Dans ce cas une élévation considérable de la cétonémie a été constatée.

- Chez l'adulte (37) il s'agit probablement d'une participation lactique avec élévation du taux d'acide lactique et pyruvique.

Nous n'avons pas retrouvé d'autres publications concernant l'existence d'une acidose respiratoire compensée dont il nous a semblé que 4 malades de notre série relevaient. Nous suggérons qu'il puisse s'agir en l'occurrence de l'installation progressive, à bas bruit, de l'hypoventilation alvéolaire avec compensation métabolique progressive.

VI

DISCUSSION

(2)

Problèmes thérapeutiques

A. INTRODUCTION

Le traitement de l'état de mal asthmatique a une double visée

- d'une part essayer de faire disparaître l'obstruction des voies aériennes qui est à son origine
- d'autre part, par une réanimation bien adaptée, permettre au malade de passer sans encombre ce cap difficile.

B. TRAITEMENT MEDICAL

Il comportera en tous cas, et l'accord est général sur leurs indications, l'association antibiotiques + corticoïdes. D'autres médications sont discutées.

1. Une antibiothérapie à doses suffisantes

Elle n'est plus discutée aujourd'hui. Elle est devenue de prescription systématique. En effet, si la surinfection bronchique fait rarement sa preuve clinique ou bactériologique, elle est actuellement considérée comme constante au cours de l'état de mal par l'ensemble des auteurs. Toutefois Rosen (67) ne l'emploie que lorsque l'infection est patente.

Cette antibiothérapie comprend au minimum un antibiotique à large spectre. Les antibiotiques utilisés sont extrêmement divers. La méfiance traditionnelle des médecins vis à vis de la pénicilline et de ses dérivés chez les asthmatiques semble actuellement remise en question. En dehors des cas où une allergie était connue, plusieurs auteurs (12,37,74) utilisent l'ampicilline en raison de son large spectre sans complication semble-t-il. Toutefois d'autres antibiotiques sont souvent préférés à l'ampicilline et en particulier : la tétracycline (12,34). Il est de règle, en cas de ventilation assistée après intubation ou trachéotomie d'associer un antibiotique actif contre les germes Gram négatif (37)

2. Le traitement hormonal par les glucocorticoïdes

à doses suffisante. L'accord est unanime sur la nécessité d'utiliser des doses fortes. Rares sont les auteurs (44,67) pour lesquels la corticothérapie n'a qu'un rôle secondaire. Toutefois le Committee of Therapy (91) ne l'utilise qu'en cas d'échec des aérosols d'isoprotérenol administrés par des ventilateurs à masque facial (il s'agit d'état de mal dont la définition est différente de celle que nous avons adoptée puisqu'elle ne fait référence qu'à l'inefficacité de l'adrénaline et de l'aminophylline).

Pronés depuis 1956 (Report to the medical research council) les corticoïdes ont vu leur place grandir au cours du traitement de l'état de mal asthmatique. Halpern (7) a étudié leur mécanisme général d'action.

Les corticoïdes affectent l'une des réactions centrales de la réponse de l'organisme à la pénétration d'agents étrangers, à l'action agressive de facteurs irritants physicochimiques, à certains désordres immunitaires et à d'autres formes de stress. Toutefois les modalités précises de l'ensemble de leur intervention ne sont pas encore bien connues et en particulier leur rôle précis dans le cadre du traitement de l'état de mal asthmatique n'a pas fait l'objet de travaux. Il n'en reste pas moins vrai que leur rôle est fondamental s'il n'est pas toujours suffisant, dans la lutte contre les phénomènes inflammatoires caractéristiques de l'asthme (30).

Le traitement d'attaque est généralement fait avec l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Certains utilisent des doses relativement faibles: 100 mg à 200 mg par jour (37,54) mais la plupart insistent sur la nécessité de très fortes doses d'emblée, seule manière d'éviter la mort pour Grant (18). De même Bertrand (22) Jacoby (17) Williams (83) Rebeck et Read (34) Downes chez l'enfant (40) insistent sur l'importance d'utiliser des doses fortes généralement de l'ordre du gramme et pouvant même atteindre 3g/jour (34,37) Rosen (67) ne les emploie pas systématiquement, mais s'il le fait, c'est à fortes doses également. Lissac (37) considère que de telles doses n'ont pas fait la preuve d'une efficacité supérieure car sur deux cas où ont été prescrites de telles doses l'un dut être mis sous ventilation assistée.

D'autres glucocorticoïdes solubles peuvent être utilisés tels le méthylprednisolone, la prednisolone (12) ou la dexaméthasone mais ils sont généralement moins prescrits que l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Là encore de fortes doses sont nécessaires (12). Il nous a semblé que l'efficacité de la dexaméthasone était identique à celle de l'hydrocortisone.

Le traitement comporte en outre en association des glucocorticoïdes par voie orale donnés soit d'emblée soit plus tardivement vers le 3^e ou 4^e jour à doses relativement fortes: 40 mg par jour de prednisone par

exemple (20,34,37).

Longtemps repoussée à cause des accidents allergiques dus à l'A.C.T.H. extractive la thérapeutique cortico-stimulante connaît aujourd'hui un succès croissant du fait de la découverte de la β 1-24 corticotrophine de synthèse.

Si sa tolérance, son activité et la précision de son dosage permettent de l'employer sans les risques classiques de l'A.C.T.H., il convient cependant de l'employer avec prudence, en particulier chez les malades traités par les corticoïdes au long cours. El Shaboury (21) a bien montré par des dosages sanguins et urinaires le risque d'insuffisance surrénalienne aigue que courent de tels malades en cas de traitement par l'A.C.T.H. ou ses dérivés seuls.

Il est donc indispensable d'adjoindre systématiquement un corticoïde per os afin d'éviter de tels inconvénients (21)

Lissac (37) a utilisé la 1.24 corticotrophine (synactène) à la dose de 0,5 mg par jour par voie intraveineuse de préférence, associée à un corticoïde avec succès semble-t-il. Par contre Ambivagar et S.Jones considèrent que la corticotrophine est nettement moins efficace que les glucocorticoïdes (12)

3. Les bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs sont d'indication discutée.

Nous rappellerons tout d'abord que leur abus est souvent considéré comme facteur favorisant ou déclenchant de l'état de mal et de la léthalité, que ce soient les adrénérgiques (31,47,68,69) et même la théophylline et ses dérivés (31,67).

D'autre part Blumenthal (13) a mis en évidence que l'adrénaline était inactive au cours de l'acidose, opinion qui est partagée par d'autres auteurs (44,73). Toutefois Tsuchiya et Bukantz (39) considèrent qu'il n'y a pas de relation nette entre l'inactivation de l'adrénaline et le pH mais en admettant toutefois qu'à pH très bas l'adrénaline est inactive ou peu active. Simpson (73) a donné de l'adrénaline à 18 enfants en état de mal. La thérapeutique a échoué 14 fois. Dans 9 de ces cas le pH était acide.

Enfin nous rappellerons que parmi les définitions qui ont été données de l'état de mal, pour certains c'est la non réponse à l'adrénaline ou à ses dérivés et équivalents qui définit l'état de mal (39,67,91)

Mais l'ensemble de ces remarques n'explique pas à lui seul la diversité des opinions sur la thérapeutique

bronchodilatatrice. Iisalo (31) a soulevé le possible rôle léthal de l'association adrénaline-glyphylline (dérivé de la théophylline). De même Misuraca(44) Downes (40) Rosen (67) n'utilisent l'aminophylline préconisée depuis 1937 par Hermann et Aynesworth qu'avec prudence et sans illusion alors que Rebeck et Read (34) l'emploient systématiquement.

De prescription fort ancienne (Melland 1910) l'adrénaline par voie sous-cutanée (88) ou intraveineuse (Kahn 1930) a vu ses indications remises sérieusement en question ces dernières années au cours de l'état de mal. Elle reste cependant très communément utilisée dans les pays anglo-saxons: Broom (89) Downes (40) par voie sous-cutanée ou intramusculaire voire intraveineuse directe (40).

Les aérosols de sympathicomimétiques sont utilisés de façon systématique par plusieurs auteurs (34,40,83, 91) soit seuls soit en association. Les plus communément utilisés sont:

- l'isoprénaline à 1,2 ou 5%
- l'orciprénaline
- le salbutanol

Les résultats de ces aérosols apparaissent d'ailleurs souvent décevants (37,40). Plusieurs travaux ont été publiés sur les effets de ces médications sur les gaz du sang. Rees et Millar (33) ont constaté après injection intraveineuse d'aminophylline au cours de l'état de mal (avec ou sans hypercapnie) une augmentation à la 15e minute puis une décroissance de la PaO_2 à la 30e minute, cependant que se produisaient une baisse de la $paCO_2$ de 4 mmHg en moyenne et une montée du pH de + 0,02. Lorsque la FI_{O_2} était égale à 0,30, cette baisse de la $PaCO_2$ ne se manifestait plus. Dans une étude antérieure les mêmes auteurs, en association avec Donald et Borthwick (49) avaient montré que chez l'asthmatique a dyspnée continue l'aminophylline améliorait l'obstruction bronchique mais que son action sur la PaO_2 était imprévisible, quoiqu'une amélioration de l'hypoxémie ait toutefois été obtenue. Tai et Read (66) ont injecté 250 mg I.V. du même produit à 13 asthmatiques en crise. Ils ont constaté une augmentation nette du VEMS et de la ventilation-minute. La paO_2 a baissé de 5 mmHg ou plus dans 5 cas, cependant qu'apparaissait une augmentation du gradient alvéolo-artériel pour l'oxygène ($A-aPO_2$).

Les effets de l'adrénaline injectée en sous-cutanée chez les asthmatiques à dyspnée continue ont été étudiés par Rees, Millar et Donald (48). Les auteurs observent une amélioration de la ventilation, sans modification de la PaO_2 en dehors d'une discrète et transitoire augmentation due à l'hyperventilation. Tai et Read (66) ont administré à 16 patients en crise six inhalations

profondes d'aérosols d'isoprénaline à 1%. Ils ont observé des résultats similaires à ceux constatés après injection d'aminophylline.

Palmer et Diamant (82) sur vingt malades ont effectué des recherches similaires et observé une nette amélioration du VEMS (+ 17%), une baisse faible et non significative de la PaO_2 et une baisse discrète mais significative (-1,2 mmHg) de la $PaCO_2$.

La possibilité de baisse de la paO_2 est mentionnée par d'autres auteurs (Knudson et Constantine 1967 Field 1967)

Aviado et Schmidt ont mis en évidence (1957) les effets de l'isoprénaline:

- relaxation des muscles lisses des bronches
- augmentation du débit cardiaque
- dilatation des vaisseaux pulmonaires
- augmentation de la ventilation-minute
- augmentation du rapport espace mort physiologique sur volume courant
- augmentation de la ventilation alvéolaire

La même année, Hume et Gaudevia (63) ont montré que la réponse absolue aux inhalations d'isoprénaline est faible lorsque le VEMS initial est bas. Ils ont ainsi mis en évidence qu'il existait une relation entre le VEMS et l'augmentation observée: augmentation qui passait par un maximum pour une certaine valeur du VEMS (généralement située entre 1 et 1,5 L), puis qui diminuait à nouveau au delà. Ils recommandaient donc de tracer la courbe de réponse à l'isoprénaline pour suivre l'évolution des malades et en particulier pour contrôler le traitement. Norton (30) montre que seuls les asthmatiques (purs ou associés à une bronchite chronique) sont significativement réversibles après inhalation d'isoprotérénol (la réversibilité n'est d'ailleurs pas totale). Chez les sujets traités par les corticoïdes, cette amélioration du VEMS était légèrement supérieure. Il considère que, outre la diminution du bronchospasme, l'isoprénaline améliore la circulation des muscles squelettiques (en particulier respiratoires).

Ferrer et ses collaborateurs (78) ont montré que chez les insuffisants respiratoires chroniques la réponse à l'isoprotérénol était identique quel que soit le type de cette insuffisance. D'une part il y a une augmentation du débit cardiaque proportionnelle à la pression moyenne auriculaire droite mais sans relation avec le degré de l'hyperpression artérielle pulmonaire. D'autre part l'isoprotérénol entraîne une augmentation du volume sanguin pulmonaire et du rapport volume sanguin pulmonaire volume sanguin total sans changement dans le temps de transit moyen pulmonaire. Il semblerait d'au-

tre part que ceux qui avaient une saturation oxyhemoglobinée + basse avaient l'augmentation la plus grande du volume sanguin pulmonaire.

Knudson et Constantine (14) ont comparé les effets de l'isoprotérénol sur les relations ventilation-perfusion chez des sujets asthmatiques ou normaux. Ils ont constaté d'une part une amélioration de la résistance aérienne (RA) et du VEMS mais d'autre part une augmentation du déjà grand gradient alvéoloartériel pour l'oxygène ainsi qu'une baisse du coefficient de diffusion (D_{2CO}) et du coefficient d'extraction de l'oxyde de carbone (FCO) Ces effets n'apparaissent pas chez le sujet normal.

L'ensemble de ces publications semble bien montrer que les bronchodilatateurs et tout particulièrement l'isoprénaline accroissent la ventilation des zones déjà bien ventilées du poumon au détriment des autres et d'autre part, par la vasodilatation pulmonaire qu'elles produisent, contribuent encore à aggraver les troubles de la relation fonctionnelle ventilation-perfusion.

Si toutes ces études ont été faites chez des asthmatiques en crise, chronique ou aigue, mais en dehors de l'état de mal, et si on ne peut en toute rigueur affirmer qu'il en est exactement de même au cours de l'état de mal, il paraît néanmoins sage de conclure avec Palmer et Diamant que "l'isoprénaline, en accentuant le déséquilibre V_A/Q dans le poumon n'est d'aucune utilité au patient pour améliorer les échanges gazeux" Il faut donc être extrêmement prudent dans sa prescription en cas d'asthme grave. Cette opinion est reprise dans le National Statistics on Asthma deaths and side effects of Bronchodilators (69) qui propose de limiter l'emploi des aérosols aux petites crises et de ne pas l'utiliser en cas de crise plus importante. Toutefois cette opinion n'est pas universellement admise et Rebuck et Read par exemple (34) en associant des aérosols d'orciprénaline et l'aminophylline I.V. ont pu éviter l'intubation dans la quasi totalité des états de mal qu'ils ont soignés.

D'autre part les produits sortis plus récemment dans le commerce (orciprénaline, salbutamol) auraient une activité beaucoup plus spécifiquement β stimulante et seraient de ce fait plus maniables et moins toxiques. Toutefois leur utilisation n'a pas été l'objet de publications au cours de l'état de mal en dehors de celle de Rebuck et Read (34).

Dans les deux cas où nous avons employé la terbutaline I.V. à forte dose, il nous est apparu, dans un cas une amélioration nette avec retour progressif à l'état normal en 2,3 jours (en association avec antibiotiques et corticoïdes). Dans le second cas l'amélioration a été plus discrète et n'a pu empêcher l'intubation du malade. Dans aucun des cas il n'a été constaté de baisse signifi-

cative de la PaO_2 .

Il est généralement admis que les médicaments β bloquants sont à proscrire dans l'asthme. Dans une publication récente (81) Palmer et collaborateurs ont cru pouvoir dissocier l'action des β bloquants complets (propranolol) qui restent dangereux de celle β 1 bloquant sélectif (practolol). Si l'injection isolée de ce produit entraîne une baisse des paramètres ventilatoires, l'association simultanée de l'injection de practolol et d'un aérosol d'isoprénaline permettrait d'obtenir une amélioration du VEMS peu différente de celle obtenue avec l'isoprénaline seule, sans observer la chute de la PaO_2 que l'on observe souvent dans ce dernier cas. Ces résultats demandent bien entendu à être confirmés car ils permettraient peut être de remettre en question la prescription des β stimulants adrénergiques dans l'asthme sévère. Toutefois il convient d'être prudent dans une éventuelle prescription ainsi que le rappelle Waal-Manning (101) qui, sur 7 malades mis au practolol, a observé la recrudescence des crises de dyspnée paroxystique dans 4 cas (il s'agissait d'ailleurs d'asthmatiques et de bronchitiques chroniques).

4. L'alcalinisation plasmatique

L'alcalinisation plasmatique est suivant les auteurs de prescription variable. Elle n'est pronée bien sûr que dans les cas où existe une acidose respiratoire.

Les raisons de sa prescription sont de deux ordres:

- d'abord de nombreux auteurs ont émis l'hypothèse de l'inefficacité des hormones médullo-surrénaliennes au cours de l'acidose.

La correction du pH permettrait donc à l'adrénaline d'agir et de diminuer le bronchospasme.

Toutefois il existe de nombreux cas où à pH acide l'adrénaline agit encore et par contre d'autres où le pH étant normal l'adrénaline n'agit plus (37)

- d'autre part on sait que chez les insuffisants respiratoires chroniques la diminution de l'acidose s'associe à une baisse de l'hypertension artérielle pulmonaire malgré l'augmentation des volumes et débit pulmonaires. D'autre part, à basses concentrations d'ions H^+ la pression moyenne dans l'artère pulmonaire est insensible à l'hypoxie, alors que dans les zones de bas pH elle est très sensible à la baisse de la pO_2 (15).

Le lactate molaire fut proné par Blumenthal (1956). La raison était la dépression présumée des effets de l'adrénaline lors de l'acidose. Dans une publication ultérieure (13) lui et ses collaborateurs ont confirmé leur confiance dans ce traitement. Ils ont ainsi en

quelques minutes normalisé le pH de 10 malades insensibles à l'adrénaline, passant de 7,26-7,32 à 7,39-7,45 après traitement. De même Schapiro (2) l'emploie en cas d'acidose. Toutefois le lactate molaire a été progressivement abandonné au profit soit du serum Bicarbonaté soit du Trishydroxyméthylaminométhane (THAM ou Tris) 0,33 molaire.

Mithoefer (43) emploie le Bicarbonate de sodium après échec des autres thérapeutiques à la dose de 150 à 300 mEq et obtient des résultats spectaculaires dans deux cas; résultat qu'il attribue à une hyperventilation due à une baisse des résistances bronchiques. D'autres auteurs (29,40,45,54, 67,73,74,81,91) emploient également ce traitement avec des modalités thérapeutiques différentes.

Ainsi chez l'enfant Downes (40) perfuse 1,5 mEq/kg. Il obtient en 18 à 24 heures un retour de la sensibilité à l'adrénaline (et dans deux cas ce retour a été beaucoup plus rapide) et n'observe pas d'hypercapnie. Par contre Strauss (45) dans deux cas n'obtient comme résultat qu'une augmentation de la PaCO_2 . Rosen (67) ne l'emploie que s'il peut contrôler de très près le pH. Le Committee of Therapy (91) conseille de perfuser 100ml à deux reprises à 15 minutes d'intervalle.

De nombreux auteurs préfèrent utiliser le THAM (6, 37,40,81,84). Strauss (45) chez l'enfant normalise le pH en 12 à 14 heures après avoir perfusé 3 à 500 ml dans les deux cas qu'il publie. Holmdahl (6) perfuse chez des malades ventilés 165 m moles en une heure par voie intracardiaque qu'il répète éventuellement. Il obtient d'excellents résultats tant sur le pH que sur les pressions d'insufflation qui ont considérablement diminué dans la moitié des cas. L'hypothèse de Nahas (1965) selon laquelle le THAM entraînerait une levée rapide du bronchospasme semble concorder avec cette observation. Il observe d'autre part sauf dans un cas une baisse de la paCO_2 considérable (de l'ordre de 20 mmHg).

Chez les enfants Kaplan (1962) Sutherland (1962) Gupta (1966) Downes (40) recommandent également l'utilisation du THAM. Bertrand (22) rapporte 3 cas qui se sont améliorés rapidement sous THAM.

Holmdahl (1961) chez le chien curarisé ventilé avait comparé les effets des perfusions de Bicarbonate et de THAM. Le sérum bicarbonaté entraînait une augmentation du pH mais aussi de la paCO_2 du sang artériel cependant que le pH diminuait au contraire dans le liquide céphalo-rachidien. Le THAM faisait baisser la paCO_2 et augmenter le pH du sang artériel et du L.C.R. D'autre part le THAM causait une diurèse osmotique, faisait baisser la pression artérielle pulmonaire, mais diminuer la SaO_2 probablement par trouble du rapport ventilation-perfusion.

Enson (15) a lui aussi comparé les effets du THAM et du bicarbonate chez les insuffisants respiratoires chroniques hypercapniques. Il a constaté dans les deux cas une augmentation identique du pH. Après Bicarbonate la PaCO_2 augmentait en moyenne de 9 mm (alors qu'elle baissait de 3 mm après THAM). Après Bicarbonate apparaissait une augmentation de plus de 30% du débit cardiaque. Après THAM, il a constaté une augmentation du volume sanguin pulmonaire, une baisse de la pression artérielle pulmonaire traduisant une vasodilatation pulmonaire due à la baisse de la concentration d'ions H^+ ; en revanche apparaissait une baisse importante de la saturation oxyhémoglobinée et une dépression ventilatoire manifeste.

Bleich et Schwartz (28) rappellent que seul le THAM peut neutraliser l'acide carbonique par ses propriétés de tampon, que d'autre part (à la différence du bicarbonate) il produit une meilleure restauration de l'équilibre acidobasique intracellulaire, et qu'enfin il ne contient pas de sodium. Les auteurs qui limitent d'ailleurs son utilisation à quelques cas particuliers tels, peut être, l'état de mal asthmatique, le considèrent donc comme supérieur en tous points au bicarbonate.

Par ailleurs Wang et Katz (1965) avaient montré que le THAM chez le chien, outre la baisse de la PaCO_2 et de la concentration des ions (H^+) augmentait le débit coronaire et la force de contractilité du myocarde, alors que le bicarbonate de sodium augmentait la PaCO_2 et le pH, diminuait le débit coronaire et déprimait la contractilité myocardique.

Toutefois cette thérapeutique n'est pas sans danger. D'une part elle déprime la fonction ventilatoire (15,28,40) et doit être pratiquée soit sous ventilation assistée, soit dans des conditions où cette dernière puisse devenir immédiatement réalisable. D'autre part Downes (40) et Lissac (37) présentent des cas où le retour à un pH normal ne s'est pas accompagné d'un retour à une sensibilité normale à l'adrénaline. Enfin la baisse de la SaO_2 déjà constatée par Holmdahl n'est évidemment pas sans danger (15,28,37).

Ses indications doivent donc être pesées avec soin. Dans notre statistique le THAM a été efficace dans la moitié des cas et inefficace dans l'autre. Il a été très probablement à l'origine d'un arrêt respiratoire. L'éventualité d'une telle survenue ne doit donc faire réserver son utilisation que soit sur un malade ventilé soit sur un malade qu'on puisse intuber immédiatement.

5. Les autres éléments du traitement médical

Nous n'insisterons pas outre mesure sur la réhydratation qui est nécessaire par voie parentérale : 1 à 3 litres par 24 heures en général (44,67,74,80,83) sur

l'isolement de ce malade fatigué et de plus présentant fréquemment un psychisme perturbé, sur les soins de nursing, sur la nécessité de poser une sonde d'aspiration digestive.

L'oxygénothérapie n'est guère discutée. Elle sera prescrite systématiquement si la SO_2 est inférieure à 0,90 (37). Elle sera pratiquée selon les règles habituelles: sonde nasale souple enfoncée suffisamment loin et dont la perméabilité sera vérifiée fréquemment, humidification, contrôle du débit, généralement de 1 à 2 l/min (34) en contrôlant la tolérance apparente du malade. Toutefois elle ne réduit pas toujours la baisse de la PaO_2 (73) et elle peut augmenter la $PaCO_2$ (Schiller 1951). Toutefois cette aggravation de l'hypoventilation alvéolaire n'apparaîtrait pas chez l'enfant (40). Downes considère qu'il faut une FIO_2 égale à 0,5 ou 0,6 pour avoir une bonne efficacité et Simpson (73) signale qu'avec une $FIO_2 \geq 0,4$ il n'a pas toujours pu remonter la PaO_2 dans la zone physiologique. De même Leks (1) conseille également une $FIO_2 > 0,5$ en raison de shunts droit-gauche chez l'enfant.

La kinésithérapie respiratoire est peu souvent mise au premier plan (34). Elle fait pourtant partie de l'arsenal thérapeutique. Son rôle est d'ailleurs plus important dans le traitement au long cours de l'asthme que dans celui de l'état de mal.

Si pour Blumenthal (13) le problème des sécrétions bronchiques est le plus important à résoudre les expectorants sont d'indications discutées. Holmdahl (6) Downes (40) et Snider (87) Schapiro (2) emploient systématiquement l'iodure de potassium ou de sodium. Rosen (67) considère qu'ils sont inutiles. Roelsen au contraire déplore qu'on ne les emploie pas suffisamment (36). L'emploi des mucolytiques tels que la N-acétyl cystéine prônée par Snider (87) ou la trypsine (utilisée par Broom (88)) est également à proscrire en raison de leur inefficacité et de leur aspect irritant (67).

L'atropine (0,5 à 1mg I.V.) est recommandée par le Committee of Therapy (91) pour lutter contre le spasme.

Les tonicardiaques (22) sont d'indication discutable. La digitaline et ses dérivés sont généralement considérés comme inefficaces. Lissac (37) leur attribue même un rôle possible dans la mort d'un malade.

Les stimulants respiratoires centraux sont à proscrire. Ils augmentent le travail respiratoire et la sensation de dyspnée, entraînant ainsi une aggravation subjective et objective de l'état du malade.

Nous citerons encore la novocaïne intraveineuse, les dimétiques tels l'acide éthacrinique (22) ou la furosemide. Les antihistaminiques sont contrindiqués : ou-

tre leur inefficacité ils sont asséchants (2).

La saignée est de prescription classique dans l'état de mal. Elle n'est cependant pronée que par quelques auteurs (22). Ses avantages apparaissent d'ailleurs discutables dans les cas où existe une hypovolémie avec hémococoncentration, ce qui est la règle dans l'état de mal.

6. Les sédatifs et les anesthésiques

Les sédatifs

Ils sont bien entendu proscrits chez les asthmatiques hypercapniques qui ne sont pas ventilés artificiellement (67). Schapiro (2) retrouve une prescription systématique de sédatifs chez les 18 malades décédés dont il fait la revue. De même Neder (1963) avait constaté que beaucoup de patients décédés avaient reçu trop de sédatifs.

Misuraca, toutefois les utilise à condition de pouvoir intuber et ventiler immédiatement le malade (44)

Certains auteurs les emploient pour aider à l'adaptation des malades à l'appareil. Marchand et Van Hasselt (46) utilisent la morphine ou la péthidine. Lissac (37) a essayé ce traitement dans 12 cas sans succès évident chez 9 d'entre eux mais avec une nette aggravation dans un cas.

Iisalo (54) emploie occasionnellement les sédatifs lui aussi.

Le diazepam est parfois préféré aux morphiniques (37). Il nous a semblé avoir une efficacité identique.

L'anesthésie

L'anesthésie générale est recommandée par de nombreux auteurs anglo-saxons ou scandinaves. Divers produits ont été recommandés : cyclopropane (Bentolila 1951, Tansig 1952) et surtout éther (29,6) ou halothane (6).

Schnider (1961) guérit 58% de ses états de mal par l'éther (mais on ignore s'il s'agit d'états de mal avec hypoventilation alvéolaire) Maytum (1931) qui l'administre par voie rectale, Kahn (1937) Tansig (1952) Bentolila (1959) ont eux aussi observé de bons résultats avec cette thérapeutique.

Grégory (29) utilise l'éther en raison de son effet bronchodilatateur et bronchorrhéique mais Downes (40) s'il observe peu d'action sur le bronchospasme, constate souvent un collapsus circulatoire. Castaing (25) qui a utilisé l'anesthésie dans 14 cas est réservé sur cette médication Iisalo (54) prolonge l'anesthésie générale pendant 24 heures et plus.

Les résultats on le voit sont extrêmement variables selon les cas et la revue de la littérature ne donne pas l'impression d'une amélioration très significative par cette thérapeutique dont la prolongation éventuelle n'est pas sans danger.

Signalons enfin les quelques essais de rachianesthésie dont les résultats ont été eux aussi contradictoires (37)

La curarisation proposée la 1^è fois par Mollaret et collaborateurs (1958) est prescrite par plusieurs auteurs (54,80,89) qui l'utilisent avec succès. Toutefois de nombreux reproches ont pu être formulés contre cette thérapeutique: elle augmente la détresse respiratoire (12), elle n'augmente pas la ventilation alvéolaire (12, 26), elle diminuerait la compliance pulmonaire (19) elle a masqué un cas mortel de perforation d'ulcère peptique (12). Castaing dans quatre cas n'en a obtenu aucun résultat. Elle reste cependant prescrite pour l'adaptation meilleure à l'appareil (54) quoique d'autres auteurs obtiennent des résultats au moins aussi bons avec les sédatifs (46).

7. La glomectomie

Bien que ne faisant pas partie du traitement de l'état de mal proprement dit la glomectomie (excision unilatérale du corpuscule carotidien) réalisée pour la première fois en 1942 par Nakayama a été longtemps préconisée dans le traitement des asthmes sévères. En fait une étude randomisée a permis de mettre en évidence le caractère mineur et temporaire des améliorations obtenues (11), aucune constatation ne venant d'ailleurs confirmer l'hypothèse d'une inhibition de la réponse bronchoconstrictive à l'hypoxie après cette intervention.

C. LA VENTILATION ASSISTEE

- . Faut-il ventiler les malades en état de mal ?
- . Faut-il les ventiler dans tous les cas ou selon certains critères de choix?
- . Est-il préférable d'intuber ou de trachéotomiser?
- . A quelles pressions d'insufflation faut-il les ventiler?
- . Quels appareils employer?

Telles sont les questions qui sont débattues par les divers auteurs.

1. Indications de la ventilation assistée

Les avantages de la ventilation artificielle sont résumés dans l'article de Lissac (37): il serait vain d'attendre la guérison de l'état de mal par la ventilation. Le traitement de l'état de mal consiste fondamenta-

lement en l'association corticoïdes et antibiotiques associés ou non à d'autres traitements que nous détaillons par ailleurs. La ventilation doit permettre de passer le cap aigu de la défaillance respiratoire en attendant la régression de l'état de mal. Toutefois la pose de ses indications est difficile en raison du problème important posé par les résistances à la ventilation qui sont considérables.

Qui et quand faut-il ventiler?

L'éventail des opinions est large, de ceux qui ventilent quasi systématiquement à ceux qui ne ventilent - IPPB mise à part - quasiment jamais. (34)

Un certain nombre de situations imposent la ventilation assistée:

- en cas de coma (12,37,67,91)
- en cas d'arrêt ventilatoire ou cardiaque (12)
- en cas de montée de la paCO_2 au dessus de 60 à 70 mmHg (33,37,67)

Dans les autres cas les avis sont quelque peu divergents: pour Ambiavagar et S.Jones (12) sont des indications à la ventilation assistée:

- Résistance aux Béta stimulants adrénergiques
- Une asthénie sévère
- Une baisse tensionnelle
- Une incapacité à s'adapter aux ventilateurs à masque facial

Au total un nombre semble-t-il de plus en plus grand d'auteurs emploient la ventilation artificielle de façon systématique, soit d'emblée (6,29,54,81,89) soit après échec des autres traitements (12,25,40,60,67,70)

Nous ne partageons d'ailleurs pas ce point de vue: la ventilation artificielle est très souvent inefficace dans les cas où sa prescription est indispensable. Son efficacité nous a semblé en particulier nettement moins nette que dans les autres insuffisances respiratoires aiguës. C'est pourquoi il nous semble mis à part les circonstances où elle s'impose (coma, arrêt respiratoire ou cardiaque, paCO_2 très élevée) que le traitement médical bien conduit doit permettre dans la plupart des cas de l'éviter.

2. Ventilation par masque facial

La ventilation artificielle au masque (I.P.P.B.) est recommandée par Rebeck et Read (34). Ils considèrent que la ventilation par appareil type Bird ou Bennett permet une meilleure thérapeutique; en particulier permet l'utilisation d'aérosols Bétastimulants. Par cette thérapeutique ils évitent l'intubation à peu près à tous

leurs malades. Les reproches adressés à cette méthode sont nombreux. D'abord les malades de ces deux auteurs comportent des groupes fort différents. Mais l'utilisation même de ce type de ventilation a été fort critiquée (19).

Sukumalchandra (79) a constaté lors de la ventilation type I.P.P.B.:

- Augmentation considérable de l'espace mort (en moyenne + 56%) qui augmente encore plus dès que les pressions d'insufflation dépassent 25 cmH₂O
- De plus, la majorité de la ventilation va dans les zones déjà bien ventilées
- L'augmentation de pression peut faire baisser la perfusion pulmonaire
- Il peut y avoir augmentation du travail respiratoire

Les réticences vis à vis de l'I.P.P.B. sont résumées dans un éditorial de la revue Chest (106) qui constate que les divers avantages attribués à cette méthode (amélioration de la ventilation, meilleure distribution des aérosols etc...) sont extrêmement aléatoires et qu'en définitive ses avantages sont redevables d'un effet placebo.

Toutefois certains continuent à l'employer (91) tout en reconnaissant qu'elle n'évite pas toujours l'intubation. Il est en tous cas net qu'on ne saurait utiliser cette méthode qu'à un stade précoce, sur un malade conscient et coopérant, ce qui n'est pas le cas d'un grand nombre d'états de mal. Son emploi reste donc discuté dans le traitement des crises rebelles avec la PaCO₂ haute. Inversement elle est parfois utilisée pour assurer un relais après extubation (12)

Dans la série de malades que nous présentons nous n'avons aucune expérience de ce traitement.

3. Intubation et trachéotomie

L'intubation simple semble généralement avoir la préférence. L'intubation est en effet moins traumatisante. Si des séquelles laryngées sont possibles, par contre elle laisse intacte la trachée et permet ainsi d'éviter les complications propres à la trachéotomie (telles la sténose trachéale) qui peuvent devenir gênantes, surtout si l'ont doit être amené à traiter une récidive. La condition généralement demandée pour laisser une canule d'intubation est la brièveté (moins de 4 à 6 jours). L'état de mal étant de durée quasiment toujours plus courte (12) il semble donc inutile de trachéotomiser ces malades.

L'intubation doit être faite après anesthésie locale soigneuse; la canule doit être assez grosse et chan-

gée régulièrement. On vérifiera sa perméabilité. Enfin on s'assurera de l'immobilisation de la tête du patient pour éviter une extubation.

Quant à la trachéotomie, si elle diminue l'espace mort, si elle peut être utile en cas de ventilation prolongée - ce qui n'est pas la règle ici - elle est exposée à de nombreuses complications (hémorragies - infection - cicatrices). De ce fait elle ne trouve généralement pas d'indication. Seul Iisalo (54) trachéotomise quasi systématiquement ses états de mal tout en reconnaissant qu'il s'agit peut être d'un excès.

4. Le lavage bronchique

Décrit initialement par Broom (1960) il est recommandé systématiquement dans de nombreuses publications (12,46,54,58,60,74,83,89,90).

Marchand et Van Hasselt (46) emploient du serum physiologique à 38° dont ils instillent 50 ml une ou deux fois par heure en le réaspirant par la sonde d'intubation. Thomson et coll.(90) emploient une méthode similaire. Deak et Hellmers (58) utilisent eux aussi le serum physiologique. Hubert et Finley (1965) ont montré que le serum salé isoosmolaire pouvait altérer le surfactant.

Walker et Marshall (74) ont décrit la ressuscitation d'un enfant agonique par lavage bronchique avec du serum bicarbonaté à 2,5% en instillant 10 ml à chaque fois. Ils insistent pour que cette instillation se fasse quadrant thoracique par quadrant thoracique en ayant soin de faire varier la position du malade à chaque fois. La tolérance de ce traitement a été excellente et ils ont retiré 60 ml de sécrétion comprenant en particulier de véritables moulures muqueuses de bronches. Ambavagar (12) S.Jones (60) le recommandent toutes les fois que la ventilation assistée est indiquée. De même Williams et Croke (83) le pratiquent systématiquement,obtenant ainsi une amélioration de la compliance.

Toutefois Walker et Marshall (74) considèrent que la simple humidification telle qu'elle est réalisée lors de la ventilation assistée est suffisante, en insistant toutefois là encore sur la notion de lavage quadrant par quadrant.

Les premières tentatives de lavage bronchique avaient été réalisées au cours de bronchoscopies effectuées en urgence afin de le permettre (89). Birley (1967) a mis en évidence le risque de lésion bronchique qui pouvait survenir en cas de toux.

C'est pourquoi les auteurs qui recommandent ce traitement conseillent de la pratiquer sur un malade intubé ou trachéotomisé (83). Toutefois la bronchoscopie est généralement abandonnée(12). Les résultats obtenus dans

certains cas où l'obstruction bronchique était majeure ont amené à le préconiser de façon systématique dans l'état de mal. En fait, et si les indications thérapeutiques du lavage sont admises de plus en plus (37) il apparaît quelque peu excessif de le prescrire quelle que soit l'intensité de l'état de mal (37). Ses avantages sont cependant exposés par Ambiavagar (12) et Deak (58):

- il permet de réduire les pressions d'insufflation
- il permet une meilleure oxygénation
- il diminue le travail respiratoire
- il permet l'action des drogues

Nous n'avons pas, dans notre série, d'exemple de l'utilisation de cette méthode qui apparaît pourtant sans grand danger et d'intérêt certain.

5. Les pressions de ventilation

Le problème des pressions de ventilation a suscité de nombreuses controverses. Il est certain qu'il est extrêmement difficile de ventiler de tels malades et plusieurs auteurs conseillent d'employer de fortes pressions: 50 cm d'eau et plus (6,37,91,93) pouvant même atteindre 70-80 cm (12,46).

Lissac (37) recommande une fréquence aux alentours de 18-20 par minute pour une ventilation globale de l'ordre de 10 litres/minute; le gaz inspiré étant composé moitié d'air moitié d'oxygène. La ventilation en oxygène pur n'est d'ailleurs plus pronée par personne en dehors des périodes extrêmement brèves entre les différentes phases du lavage bronchique (12) par ventilation manuelle. Une humidification convenable est bien entendu nécessaire. Une pression négative d'exsufflation non négligeable (-20 cm H₂O) est également pronée par certains (12, 46). Elle doit être toutefois bien moindre pour d'autres (37).

Il faut remarquer que, même pour ces auteurs, la ventilation à haute pression n'est qu'une solution temporaire car elle ne doit durer que quelques heures (37) De plus, la baisse rapide des pressions d'insufflation est un des effets que l'on attend de divers traitements associés tels le THAM (6) ou le lavage bronchique (12).

A l'opposé d'autres auteurs (19,44,83) proposent de ventiler à des pressions plus basses (30-40 cm H₂O maximum). Misuraca (44) considère que les hautes pressions augmentent les turbulences. Il conseille donc de ventiler à basse pression en augmentant le volume courant. Williams (83) défend une position analogue, ajoutant qu'il est inutile d'adjoindre une pression négative expiratoire et qu'il suffit, en cas de baisse tensionnelle, de diminuer le volume courant.

Le collapsus de reventilation est un effet que l'on

est d'autant plus en droit d'attendre que les pressions sont plus élevées. Toutefois Nealon (93) à propos de quatre cas de bronchospasmes sévères (mais non asthmatiques) considère que cela ne fait pas problème dans ce cas car la haute pression n'est pas transmise au sang en raison de l'obstruction; et d'autre part existent déjà des pressions élevées dans l'arbre trachéobronchique. Toutefois il considère comme avantageux de "soutenir" la phase positive d'insufflation de façon à ventiler un volume contrôlé, quitte d'ailleurs à ventiler à la main.

6. L'adaptation du malade à la machine pose également des problèmes très fréquents en raison des troubles psychiques et de l'agitation du patient. Les thérapeutiques utilisées (dépresseurs, anesthésiques, myorelaxants) ont été discutées plus haut.

7. Quels appareils utiliser?

Ils varient selon les auteurs qui cependant n'utilisent que les appareils de type volumétrique excluant les ventilateurs de type manométrique. Les appareils les plus utilisés sont ceux de Cape, d'Engström, le MMS type Claude Bernard.

(Nous n'avons d'expérience que de l'appareil d'Engström)

8. La durée de la ventilation est généralement courte. Il est exceptionnel qu'elle atteigne 6 jours ou plus (12) Toutefois Iisalo (54) a ventilé un malade pendant 14 jours.

Les critères pour la détubation sont: baisse de la PaCO_2 dans des zones normales, retour du psychisme à la normale, ventilation satisfaisante.

CONCLUSION

Il nous semble, au terme de cette étude et de la confrontation avec les constatations des divers auteurs que seuls devraient être désignés comme états de mal asthmatiques les attaques d'asthme s'accompagnant d'hypoventilation alvéolaire telle qu'en témoigne l'augmentation de la PaCO_2 .

L'existence d'une mortalité encore élevée, la difficulté de leur traitement permettent en effet de les individualiser des autres accès d'asthme aigu hypo ou normocapniques au cours desquels le pronostic vital est exceptionnellement en jeu.

La plupart du temps les glucocorticoïdes de synthèse injectée par voie parentérale permettent de juguler l'accès. Des doses fortes sont généralement nécessaires et il nous est apparu qu'existe généralement une dose seuil qu'il faut employer pour obtenir le résultat souhaité.

Parfois le traitement corticoïde s'avère insuffisant ou inefficace et une telle éventualité est un facteur pronostic défavorable.

Dans deux cas un bêta-stimulant adrénergique (terbutaline) intraveineux nous a semblé, associé aux corticoïdes, accélérer une amélioration qui restait douteuse.

En cas d'échec ou d'amélioration insuffisante d'autres thérapeutiques peuvent être proposées:

Le T.H.A.M. donne parfois des résultats spectaculaires mais son rôle dépresseur respiratoire le rend de manière délicate.

La ventilation assistée ne doit être employée que la main forcée. Elle est souvent difficile en raison de l'intensité des résistances. Il ne nous semble pas utile, et même dangereux, d'avoir recours à des pressions d'insufflation élevées.

Le lavage bronchique au moyen de solutions iso ou hypertoniques peut également trouver parfois son indication.

Ainsi la meilleure reconnaissance des risques cou-
rus par ces malades (justifiant la pratique systématique
de l'examen des gaz du sang devant toute crise asthmati-
que un tant soit peu sévère), une meilleure adaptation
d'un traitement délicat, doivent permettre de réduire
considérablement la mortalité au cours d'une situation
d'autant plus dramatique qu'elle survient chez un sujet
qui n'apparaissait pas forcément en danger et qui, en
cas de guérison, ne constate généralement pas d'aggrava-
tion de son état antérieur.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur BOUVIER

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine Paris-Sud

Professeur MONSAINGEON

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. Lecks H.I. Wood D.W. Downes J.
Segmental atelectasy and pulmonary shunting
in acute bronchial asthma and status asthmati-
cus
Ann. Allerg. 23:636-640 1965
2. Shapiro J.B. Tate C.F.
Death in status asthmaticus: a clinical analy-
sis of 18 cases
Dis. Chest 48:484-489 1965
3. Williams M.H.Jr Levin M.
Sudden death from bronchial asthma
Amer.Rev.Resp. Dis. 94:608-611
1966
4. Ghannam R.D. Scheier L. Vanselow N.A.
Fatal bronchial asthma: an analysis of termi-
nal treatment in 20 cases
Ann. Allerg. 26:194-205 1968
5. Turiaf J. Georges R.
Les manifestations cardiovasculaires de
l'état de mal asthmatique
Coeur et médecine interne
3/247-254 1964
6. Holmdahl M.H. Hedstrand U. Parrow A. Kirkeila J.
Telivuo L. Matell G.
L'association respiration artificielle et
THAM au cours du traitement de l'état de mal
asthmatique
La Presse Médicale 75:957-960
1967
7. Collectif
The nature of asthma
Report of a symposium held at King
Edward VII Hospital Mildhurst
May 15th-16th 1964
8. Bates D.V. Christie R.V.
Respiratory function in disease
W.B. Saunders Co Philad.p.131 1964
9. Fraser Pare
Diagnosis of diseases of the chest
W.B. Saunders Co Philad. p.969-982
10. Lloyd Th.C.Jr Wright G.W.
Evaluations of methods used in detecting chan-
ges of airway resistance in man
Amer.Rev.Resp.Dis. 87:529-537;1963

11. Curran W.S. Oser J.F. Longfield A.N. Broderick E.G.
Culvahouse B.
Glomectomy for severe bronchial asthma. A double study
Amer.Rev. Resp.Dis. 93:84-89 1966
12. Ambivavagar M. Sherwood Jones E.
Resuscitation of the moribund asthmatic. Use of intermittent positive pressure, ventilation, bronchial lavage and intravenous infusions
Anesthesia 22:375-391 1967
13. Blumenthal J.S. Blumenthal M.N. Brown E.B.Jr
Campbell G.S. Prasad A.
Effect of changes in arterial pH on action of adrenalin in acute adrenalin-fast asthmatics
Dis.Chest 39:516-522 1961
14. Knudson R.J. Constantine H.P.
Effect of isoproterenol on ventilation-perfusion in asthmatic versus normal subjects
J.Appl.Physiol. 22:402-406 1967
15. Enson G. Giuntini C. Lewis M.L. Morris T.P.
Ferrer M.I. Harvey R.M.
The influence of hydrogen ion concentration and hypoxia on the pulmonary circulation
J. Clin.Invest. 43:1146-1162;1964
16. Jonnell J.T.
Asthmatic deaths. Role of the mast cells.
J.A.M.A. 215:5--769-776 1971
17. Jacoby N.M.
Steroid treatment of asthmatic children
Lancet p.1354-1356 17-12-1966
18. Grant I.W.
Treatment of status asthmaticus
Lancet I-818 1966
19. Kamat S.R.
Treatment of status asthmaticus
Lancet II-285 1966
20. Turiaf J. Georges R.
L'état de mal asthmatique
Poumon et coeur 24:667-691 1968
21. El Shaboury A.H.
Adrenal failure complicating status asthmaticus in steroid treated patients
Brit.Med.J. 2:1478-1480 1966
22. Bertrand A. Janbon F.
L'état de mal asthmatique
L'année en réanimation p.98-100;1970
23. Bignon J. André-Bougaran J. Huckendubler F.
Etude morphométrique des modifications anatomiques de l'état de mal asthmatique
L'année en réanimation,p.84-94;1970

24. Mishkin F.S. Wagner H.N.
Regional distribution of pulmonary arterial
flow in acute asthma
J.A.M.A. 203:12--1019-1021 1968
25. Castaing R.
Bilan des traitements des états de mal asthma-
tiques au centre de réanimation respiratoire
de Bordeaux
L'année en réanimation p.95-97,1970
26. Editorial
Acute respiratory failure in asthma
Lancet p.1026-1027 11-11-1967
27. Hirsch A.
L'asthme grave
Thèse Paris 1968
28. Bleich H.L. Schwartz W.B.
Tris Buffer T.H.A.M.: an appraisal of its phy-
siological effects and clinical usefulness
New England J.Med. 274:782-787,
1966
29. Gregory J.J. Ayres S.M. Giannelli S.Jr Con-
klin E.F.
Treatment of acute respiratory acidosis com-
plicating status asthmaticus
J.Thor.Cardiov.Surg. 55:426-430
1966
30. Morton J.W. Turnbill K.W.
The reversibility of chronic bronchitis, asth-
ma and emphysema
Dis.Chest 53:2:126-131 1968
31. Iisalo E.I. Iisalo E.U.M. Tala E.J.
Deaths from asthma with social references to
the last drug treatment
Acta Med.Scand. 185:45-50 1969
32. Mantz J.M. Tempe J.D. Martin G. Jaeger A.
Le coma asthmatique
L'année en réanimation p.101-103
1970
33. Rees H.A. Millar J.S. Donald K.W.
A study of the clinical course and arterial
blood gas tensions of patients in status as-
thmaticus
Quart.J. Med. 37:541-561 1968
34. Rebuck A.S. Read J.
Assesment and management of severe asthma
Am.J.Med. 51:788-798 1971
35. Herxheimer H.
Death from asthma
Lancet I-216 27-7-1968
36. Roelsen E.
Death from asthma
Lancet I-216 27-7-1968

37. Lissac J. Amstutz P. Romanet H. Mignon A.
L'insuffisance respiratoire au cours de l'é-
tat de mal asthmatique
L'année en réanimation p.63-83 1970
38. Turiaf J. Georges R. Basset G. Marland P.
Les ruptures de l'équilibre acide-base et la
désaturation oxyhémoglobinée du sang chez
l'asthmatique en décompensation respiratoire
Presse Med. 70-1979-1981 1962
39. Tsuchiya Y. Bukantz S.C.
Studies on status asthmaticus in children.
Capillary blood pH and pCO₂ in status asthma-
ticus
J.Allerg. 36:514-522 1965
40. Downes J.J. Wood D.W. Striker T.W. Lecks H.I.
Diagnosis and treatment: advances in the mana-
gement of status asthmaticus in children^{1/2}
Pediatrics 38:286-290 1966
41. Mac Fadden E.R.Jr Lyons H.A.
Arterial blood gas tensions in asthma
New England J.Med. 278:1027-1031
1968
42. Mac Fadden E.R.Jr Lyons H.A.
Airway resistance and uneven ventilation in
bronchial asthma
J.Appl.Phys. 25-365-370 1968
43. Mithoefer J.C. Runser R.H. Karetzky M.S.
The use of sodium bicarbonate in the treat-
ment of acute bronchial asthma
New England J.Med. 272:1200-1203
1966
44. Misuraca L.
Mechanical ventilation in status asthmaticus
New England J.Med. 275:318-319
1966
45. Strauss J. Fine R.N. Medina D.A. Donnell G.N.
Use of THAM in the treatment of status asthma-
ticus
Pediatrics 38:655-657 1966
46. Marchand P. Van Hasselt H.
Last resort treatment of status asthmaticus
Lancet I:227-229 1966
47. Inman W.H.W. Adelstein A.M.
Rise and fall of asthma mortality in England
and Wales in relation to use of pressurised
aerosols
Lancet p.279-285 9-08-1969
48. Rees H.A. Millar J.S. Donald K.W.
Adrenaline in bronchial asthma
Lancet p.1164-1167 2-12-1967

49. Rees H.A. Borthwick R.C. Millar J.S.
Donald K.W.
Aminophylline in bronchial asthma
Lancet 1167-1169 2-12-1967
50. Lenfant C.
Measurement of ventilation:perfusion distribution with alveolar/arterial differences
J.Appl. Phys. 18:1090-1094 1963
51. Palmer K.N.V. Diament M.L.
Hypoxemia in bronchial asthma
Lancet p.318-319 17-02-1968
52. Yeager H.
Tracheobronchial secretions
Am.J.Med. 50:493-509 1971
53. Straub P.W. Bühlmann A.A. Rossier P.H.
Hypovolemia in status asthmaticus
Lancet p.923-926 1-11-1969
54. Iisalo E.U.M. Iisalo E.I. Vapaavuori M.J.
Prolonged artificial ventilation in severe status asthmaticus
Acta Med.Scand. 185-51/55 1969
55. Weiss E.B. Faling L.S.
Clinical significance of PaCO₂ during status asthmaticus. The cross over point
Ann. Allerg. 26:545-551 1968
56. Davies P.L. Sproule B.J.
Comparative studies of lung function in airway obstruction
Am.Rev.Resp.Dis. 97 1968
57. Dunnill M.S. Massarella G.R. Anderson J.M.
A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis and in emphysema
Thorax 24-2-176/179 1969
58. Deak W. Hellmers R.W.
Acute respiratory failure in asthma
Lancet I-47 6-01-1968
59. Johanson S.G.O. Bennich H.
Serum immunoglobulin (IgE). Levels in asthma
Thorax 24:4:510 1969
60. Sherwood-Jones E.
Bronchial lavage in the treatment of asthma
Thorax 24:4:510 1969
61. Brown H.M.
Death from asthma
Lancet 20-7-1968
62. Tai E. Read J.
Blood gas tensions in bronchial asthma
Lancet I-644 et suiv. 1967

63. Hume K.M. Gandevia B.
Forced expiratory volume before and after iso-
prenaline
Thorax 12:276-278 1957
64. Woolcock A.J. Read J.
Improvement in bronchial asthma not reflected
in forced expiratory volume
Lancet II-1323 et suiv. 1965
65. Woolcock A.J. Read J.
The static elastic properties of the lungs
in asthma
Amer. Rev. Resp. Dis.
98:788 et suiv. 1968
66. Tai E. Read J.
Response of blood gas tensions to aminophylli-
ne and isoprenaline in patients with asthma
Thorax 22:543 et suiv. 1967
67. Rosen C.
Treatment of status asthmaticus
New York St.J.Med. 556-557 1970
68. Editorial
Hypoxemia and hypocapnia in asthma
New Engl. J.Med. 278:19:1068 1968
69. Mac Allen M.
National statistics on asthma deaths and side
effects of bronchodilators
Respiration 26 suppl.103-106,1969
70. Charpin J.
Rôle des facteurs allergiques dans l'étiolo-
gie de l'asthme et de la bronchite chronique
Maroc Médical 496:687-691 1966
71. Van Ypersele de Strihou C. Frans A.
L'équilibre acidobasique, sa terminologie, sa
régulation, son interprétation
Actual. Nephrol. Hop. Necker (Flammarion)
p.5-23
72. Comroe J.H.
Physiologie de la respiration
p.151-164 (chap.13) Masson éd.
1967
73. Simpson H. Forfar J.O. Grubb D.J.
Arterial blood gas tensions and pH in acute
asthma in childhood
Brit.Med.J. 3:460-464 1968
74. Walker P.E. Marshall M.
Bronchial lavage in status asthmaticus
Brit.Med.J. 3:31-32 1969
75. Speizer F.E. Doll R.
A century of asthma deaths in young people
Brit.Med.J. 3:245-246 1968

76. Pecora J.L. Bernstein I.L. Feldman D.P.
Comparison of the components of diffusing capacity utilising the effective alveolar volume in patients with emphysema and chronic asthma
Am.J.Med.Sc. 258:69-80
77. Lockart A. Tsareva M. Schrijen F. Sadoul P.
Etudes hémodynamiques des décompensations aiguës des bronchopneumopathies chroniques;
Entr.Physiopath.Resp. p;103-132
Gauthier-Villars 1967
78. Ferrer I. Enson Y. Kilcoyne M.M. Harvey R.M.
Effects of isoproterenol on the pulmonary circulation in patients with chronic obstructive disease
Circulation 43:528-537 1971
79. Sukumalchandra Y. Park S.S. Williams H.
The effect of intermittent positive pressure breathing IPPB in acute ventilatory failure
Amer.Rev. Resp.Dis. 92:885 et suiv.
1965
80. Richards W. Siegel S.C. Strauss J. Leigh M.D.
Status asthmaticus in children
J.A.M.A. 201:275-81 1967
81. Palmer K.N.V. Legge J.S. Hamilton W.F.D.
Diament M.L.
Effect of a selective betaadrenergic blocker in preventing falls in arterial oxygen tension following isoprenaline in asthmatic subjects
Lancet II:1092-1094 1969
82. Palmer K.N.V. Diament M.L.
Effect of aerosol isoprenaline on blood gas tensions in severe bronchial asthma
Lancet II:1232-1233 1967
83. Williams N.E. Croke J.W.
The practical management of severe status asthmaticus
Lancet I:1081-1083 1968
84. Strauss J. Fine R.N. Medina D.A. Donnell G.N.
Use of THAM in treatment of status asthmaticus
Pediatrics 38:655-657 1966
85. Saïd S.I. Banerjee C.M.
Venous admixture to pulmonary circulation in human subjects breathing 100% oxygen
J.Clin.Inv. 42:507-515 1963
86. Cade J.F. Pain M.C.F.
Role of bronchial reactivity in aetiology of asthma
Lancet II-186-188 1971

87. Snider G.L.
The management of the severely ill asthmatic patients
Ann. Allergy 23:626-632 1965
88. Broom B.
Adrenalin and status asthmaticus
Lancet II:1174-1176 1961
89. Broom B.
Intermittent positive pressure respiration and therapeutic bronchial lavage in intractable status asthmaticus
Lancet I-899-901 1960
90. Thompson H.T. Pryor W.J. Hill J.
Bronchial lavage in the treatment of obstructive lung disease
Thorax 21:557-559 1966
91. Committee of Therapy
Management of status asthmaticus
Amer.Rev.Resp.Dis. 97:735-736
92. Gallant S.P.
Prognosis of asthma
Lancet I-437 1972
93. Nealon T.F.Jr Sandler S.C. Prorok J. Lane B.
Treatment of bronchospasm in respiratory failure by sustaining the positive phase of the intermittent positive pressure
Amer. Rev.Resp.Dis. 97:211-216 1968
94. West J.B.
Ventilation:Blood flow and gas exchange
Blackwell Scientific Publications
Oxford 1967
95. Kirsh M. M. Orvald T.O.
Mediastinal and subcutaneous emphysema complicating acute bronchial asthma
Chest 57-6-580-581 1970
96. Kr& I. Kuchar O.
Hypervolemia in status asthmaticus
Lancet II-316 1970
97. Mayfield J.D. Paez P.N. Nicholson D.P.
Static and dynamic lung volumes and ventilation/perfusion abnormalities in adult asthma
Thorax 26:591-596 1971
98. Bass M.
Asthma deaths and aerosol propellants
J.A.M.A. 218:2:258 1971
99. Herxheimer H.
Exercise asthma
Lancet I-436-437
100. Herxheimer H.
Asthma deaths
Lancet I-98 1972

101. Waal-Manning H.J. Simpson F.O.
Prognosis of asthma
Lancet I-437 1972
102. Stanescu D.C. Teculescu D.B.
Pulmonary function in status asthmaticus :effect of therapy
Thorax 25:581-586 1970
103. Andre-Bougaran J. Pariente R. Legrand M.
Cayrol E. Brouet G.
Aspect ultrastructural de l'état de mal asthmatique
Presse Med. 1972 (à paraître)
104. Bates D.V. Klassen G.A. Broadhurst C.A.
Peretz D.J. Anthonisen N.R. Smith H.J.
Management of respiratory failure
Ann.New-York Acad.Sc. 121:781 et suiv. 1965
105. Cade J.F. Pain M.C.F.
Role of bronchial reactivity in aetiology of asthma
Lancet II-186-188 1971
106. Noehren T.H.
Editorial: Is Positive pressure Breathing over-rated?
Chest 57-6:1 juin 1970

